

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Hals–Nasen–Ohrenheilkunde

„Die Therapie des Larynxkarzinoms – ein 10–Jahres–Überblick“

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Elisabeth Billen
aus Mönchengladbach
2003

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde
1. Gutachter: Univ.- Prof. Dr. med. K. Jahnke
2. Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. Th. Weischer

Tag der mündlichen Prüfung: 28. August 2003

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
--------------------------	---

I Einleitung6

1. Historisches	6
2. Zielsetzung der Dissertation.....	7
3. Themenkomplex.....	8
3.1 Ätiologie	8
3.2 Anatomie und Tumorwachstum	8
3.3 Histologie	11
3.4 Klassifikation	12
3.5 Diagnostik	13
3.6 Therapiekonzepte	14
3.7 Operative Therapie	14
3.8 Primäre Strahlentherapie	18
3.9 Chemotherapie	18
3.10 Kombination aus operativer Therapie und Bestrahlung.....	19
3.11 Radiochemotherapie und präoperative Chemotherapie	19
3.12 Komplikationen.....	19
3.13 Maßnahmen zur Stimmrehabilitation.....	21
4. Begründung der Methodenwahl	23

II Material und Methoden.....24

1. Patientenauswahl.....	24
2. Datenerfassung.....	24
3. Datenauswertung.....	25

III Ergebnisse26

1. Patientendaten bei Therapiebeginn	26
1.1 Erstdiagnose	26
1.2 Erste Beschwerden.....	26
1.3 Noxen.....	27
1.4 Begleiterkrankungen	28
1.5 Vorerkrankungen.....	28
2. Tumordiagnostik	29
2.1 Tumorlokalisation	29
2.2 Apparative diagnostische Methoden.....	30
2.3 Nachweis synchroner maligner Zweittumoren	30
2.4 Tumorstadien nach TNM – System	31
2.5 Tumorstadien I – IV	35
2.6 Histologie	36
3. Therapie.....	37
3.1 Operation.....	37
3.2 Operation mit lokaler Nachbestrahlung	42
3.3 Primäre Strahlentherapie	43
3.4 Radiochemotherapie	43
3.5 Allgemeine Zusatzinformationen zur Therapie	46

4.	Verlauf.....	47
4.1	Stimmqualität.....	47
4.2	Schmerzen.....	47
4.3	Allgemeinzustand.....	47
4.4	Ernährungszustand.....	47
4.5	Gewichtsverhalten.....	48
4.6	Tracheostoma.....	48
4.7	Schluckbeschwerden.....	48
4.8	Subjektives Wohlbefinden.....	48
4.9	Synechiebildung im Bereich der vorderen Kommissur.....	48
4.10	Spätfolgen der Therapie.....	49
5.	Rezidive.....	50
5.1	Zeitliches Auftreten.....	50
5.2	Lokalisation.....	50
5.3	Therapieansatz.....	50
5.4	Therapieformen.....	51
5.5	Faktor Primärtherapie.....	51
5.6	Faktor Tumorlokalisierung / Tumorstadium.....	52
5.7	Rezidivrate nach Tumorstadien I – IV.....	52
5.8	Faktor Operationsverfahren.....	53
5.9	Faktor Vordere Kommissur (Glottische Primärtumoren; N = 25).....	53
5.10	Faktor Neck dissection.....	53
5.11	Faktor Patientenalter.....	53
6.	Zweitkarzinome.....	54
6.1	Lokalisation.....	54
6.2	TNM – Klassifikation.....	54
6.3	Histologie.....	55
6.4	Therapie.....	55
7.	Metastasen.....	56
7.1	Zeitliches Auftreten.....	56
7.2	Lokalisation.....	56
7.3	Therapie.....	56
8.	Vergleich der supraglottischen mit den glottischen Tumoren.....	58
8.1	Vergleich im Hinblick auf das Geschlecht.....	58
8.2	Vergleich im Hinblick auf die klinische Symptomatik (erste Beschwerden) ...	58
8.3	Vergleich im Hinblick auf Noxen.....	58
8.4	Vergleich im Hinblick auf die Tumorstadien (pTNM).....	59
8.5	Vergleich im Hinblick auf die Therapie.....	59
8.6	Vergleich im Hinblick auf Rezidive.....	60
9.	Patientendaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung.....	61
9.1	Überlebensrate.....	61
IV	Diskussion.....	63
1.	Diskussion der Fehlermöglichkeiten.....	63
2.	Patientendaten bei Therapiebeginn.....	64
2.1	Alter / Geschlecht.....	64
2.2	Erstdiagnose.....	64
2.3	Erste Beschwerden.....	64
2.4	Begleiterkrankungen.....	64
2.5	Vorerkrankungen.....	65
2.6	Noxen.....	65

3.	Tumordiagnostik	66
3.1	Tumorlokalisation	66
3.2	Apparative diagnostische Maßnahmen	66
3.3	Nachweis synchroner maligner Zweittumoren	67
3.4	Tumorstadien nach TNM – System	67
3.5	Tumorstadien I – IV	67
3.6	Histologie	68
4.	Therapie	69
4.1	Operative Therapie	69
4.2	Primäre Strahlentherapie	70
4.3	Radiochemotherapie	70
4.4	Zusatzinformationen zur Therapie	71
5.	Rezidive	72
6.	Verlauf	74
7.	Zweitkarzinome	75
8.	Metastasen	75
9.	Patientendaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung - Überlebensrate	76
V	Zusammenfassung	77
VI	Literaturverzeichnis	78
VII	Danksagung	87
VIII	Lebenslauf	88

I Einleitung

1. Historisches

Die Anatomie des Kehlkopfes wurde erstmals durch Galen (131 – 201 n. Chr.) ausführlich an Tieren beschrieben. Er entdeckte die Nn. recurrentes und führte erste Studien zur Stimmphysiologie durch. Der menschliche Kehlkopf wurde von Vesalius (1514 – 1564) und Colombo (1516 – 1559) untersucht. Morgagni (1682 – 1771) beschrieb erstmalig die pathologische Anatomie einer Kehlkopfgeschwulst bei einem fünfzigjährigen Mann, der nach den aufeinanderfolgenden Symptomen Schluckbeschwerden und Heiserkeit erstickt war.

In der vorlaryngoskopischen Ära bestand die Diagnostik von Kehlkopferkrankungen in der Symptomdeutung und Racheninspektion (1). Als Begründer der Endoskopie gilt Philipp Bozzini (1773 – 1809), dessen apparative Versuche durch Avery (1807 – 1855) insbesondere am Kehlkopf fortgesetzt wurden. Benjamin Babington (1794 – 1866) entwickelte ein Instrument, das als Glottiskop bzw. Laryngoskop bezeichnet wurde. Die erste deutliche Darstellung der Stimmbänder gelang dem Gesangslehrer Garcia (1805 – 1906) mit Hilfe eines zahnärztlichen Spiegels am eigenen Kehlkopf. Czermak (1828 – 1873) und Türck (1810–1668) entwickelten erweiterte Spiegelkonstruktionen. Zwischen ihnen entbrach ein erbitterter Wettstreit um die Erfolge der Forschung an den oberen Luftwegen, der das Interesse der wissenschaftlichen Welt auf dieses Fachgebiet zog. Außer Czermak und Türck beschäftigten sich auch Ludwig (1816 – 1895) und Brücke (1819 – 1892) mit der Sprechphysiologie (2). Im Jahre 1913 stellte W. Brünings das sogenannte Neunauge vor, mit dem die Darstellung von Kehlkopf oder Trommelfell für den Untersucher und acht weitere Beobachter gleichzeitig möglich war (3).

Die Therapie von Kehlkopferkrankheiten beschränkte sich vor dem Ausbau der endoskopischen und chirurgischen Möglichkeiten auf die Säftelehre mit Aderlässen, Ansetzen von Blutegeln, sowie die Applikation von Blasenpflastern und Brechmitteln. Lokal waren Ätzungen mit Hilfe von gebogenen Sonden, Spritzen oder Pinzetten möglich (1).

Die erste erfolgreiche Laryngektomie wurde 1873 von Karl Theodor Billroth (1829 – 1894) durchgeführt. Bis dahin hatte man Kehlkopfstenosen nach der Schule von Pierre Josef Desault mit dem Einführen von Kanülen behandelt. Kehlkopfspaltungen wurden nur zur Entfernung von Fremdkörpern vorgenommen. Ein Versuch von Ehrmann im Jahre 1844, den Kehlkopftumor eines Patienten durch einen Schnitt zu entfernen, war fehlgeschlagen. Auch Billroth hatte bei seinem Patienten zunächst nur den Tumor entfernt – es kam aber nach einem Monat bereits zum Rezidiv der Geschwulst. Daraufhin entschloss er sich zur totalen Entfernung des Kehlkopfes. Um postoperativ das Sprechen zu ermöglichen, wurde ein durch Czerny und Gussenbauer entwickelter künstlicher Kehlkopf eingesetzt. Leider verstarb der Patient neun Monate später an einem erneuten Tumorzidiv. 1880 konnte erstmalig bei einem Patienten von Karl Thiersch die Dauerheilung erzielt werden (4). Ein transorales Vorgehen wurde bereits 1852 durch Horace Green beschrieben. Er entfernte eine gutartige polypoide Masse aus der Supraglottis bei einem 11-jährigen Mädchen (5, 1). Die ersten Arbeiten über die Bestrahlung des Kehlkopfes zur Therapie eines Karzinoms stammen von Scheppergrelle (1902) und Béclère und Violet (1904), kurz nachdem Röntgen 1895 seine Entdeckungen publiziert hatte (6). Die Kehlkopfdiagnostik konnte durch Killian und Jackson am Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts weitreichend verbessert werden. Die Mikrochirurgie wurde insbesondere durch die Entwicklung der Mikrolaryngoskopie von Kleinsasser in den sechziger Jahren vorangebracht. Jako, Strong und Vaughan beschrieben im folgenden Jahrzehnt die transorale Entfernung von Kehlkopftumoren durch den CO₂ – Laser. Diese Technik wurde durch Steiner und Rudert aufgegriffen und verfeinert (5, 7, 8, 9, 10).

2. Zielsetzung der Dissertation

Die Prognose des Kehlkopfkarzinoms hat sich seit den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts wesentlich verbessert (11).

Durch die vorliegende retrospektive Auswertung sollten Antworten auf folgende Fragen aufgezeigt werden:

- a) Hat sich die Prognose seit 1980 trotz Zunahme der funktionserhaltenden Kehlkopfteilresektionen nochmals verbessert? Die Abwägung der optimalen Therapie im Hinblick auf Organerhalt auf der einen, und Überlebensrate auf der anderen Seite ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.
- b) Welche diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen wurden angewendet, und wie ist der Erfolg ihres Einsatzes zu beurteilen?
In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Lokalisation und Ausdehnung der Tumoren, sowie der Einsatz des CO₂-Lasers bei der chirurgischen Therapie von Bedeutung. Insbesondere im Hinblick auf synchrone Zweitkarzinome wurde die präoperative Diagnostik bei Verdacht auf einen Larynxtumor ausgeweitet.
- c) Ist ein weiterer Anstieg der Überlebensrate für die nächsten Jahre zu erwarten?
Es wurde eine Analyse der möglichen Faktoren für das Auftreten von Rezidiven vorgenommen.

Zusätzlich wurden weitere Daten gesammelt, um die Zusammensetzung bzw. die Situation der Patienten bei Diagnosestellung in der postoperativen Phase und in der Nachsorge darzustellen.

3. Themenkomplex

3.1 Ätiologie

Das Kehlkopfkarzinom hat eine sehr hohe Prädisposition für das männliche Geschlecht. In den Jahren zwischen 1984 und 1990 wurde jedoch ein Anstieg von 7 % auf 9 % beim weiblichen Geschlecht beobachtet (12). Die Erstdiagnose wird bei den Männern meistens im Alter zwischen 55 und 65 Jahren gestellt (12, 13). Frauen erkranken eher in jüngeren Jahren und leiden dann eher an einem supraglottischen Karzinom (12). Im Kindesalter ist das Larynx - karzinom eine Rarität (13). Bei den ätiologischen Faktoren steht der Tabakrauch (vor allem Zigarettenrauch) an erster Stelle (12, 13). Die kanzerogenen Teerstoffe des Rauchs werden durch das Ferment Arylhydrocarbonhydroxylase zu Epoxiden abgebaut, die Verbindungen mit DNS – und RNS – Molekülen eingehen. Das Erkrankungsrisiko steht in direkter Beziehung zu Dauer und Quantität des Tabak – Konsums. Alkohol gilt als ein bedeutsames Karzinogen (13). Bestrahlungen des Kopf – Hals – Gebietes können ebenfalls zu Kehlkopfkarzinomen führen. Auf diesem Wege entstehen vor allem sogenannte radiogene Zweitkarzinome (12, 13). In Bezug auf junge Patienten bzw. Nichtraucher werden genetische und hereditäre Faktoren diskutiert.

Der Einfluß hormoneller Faktoren liegt im Hinblick auf die Geschlechterverteilung nahe, konnte jedoch bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Abgesehen von der familiären Disposition wurde die Glutathion – Transferase als genetischer Faktor diskutiert. Als weitere Risikofaktoren werden physikalische Noxen wie Wärmestrahlung, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine, Stickstoffdioxid, Isopropylöl, Vinylchlorid, Formaldehyd, Schwefelsäure, Nickel – und Chromatstäube sowie Asbest genannt (13). Chronische Laryngitis, Reinke – Ödem, Kehlkopfpapillomatose, und die Refluxlaryngitis werden ebenfalls als begünstigende Faktoren angesehen (12, 13). Als Präkanzerosen werden Epithelhyperplasien des Larynx angesehen, die von Kleinsasser 1964 in Plattenepithelhyperplasien Grad I – III eingeteilt wurden (13).

3.2 Anatomie und Tumorwachstum

Traditionell werden die Kehlkopfkarzinome in supraglottische, glottische und subglottische Tumoren eingeteilt. Bei der Beschreibung des Patientenkollektivs kam auch die Bezeichnung „transglottisch“ zur Anwendung. Die Supraglottis umfasst anatomisch die laryngeale Epiglottisfläche einschließlich freiem Epiglottisrand, Arytaenoid, aryepiglottischen Falten, Taschenfalten und Morgagnischem Ventrikel. Zur Glottis zählen die Stimmlippen mit Processus vocalis, vorderer und hinterer Kommissur. Die Subglottis umfasst den Bereich des restlichen Larynx unterhalb der Stimmlippenebene (12). Bei transglottischen Tumoren sind sowohl Glottis als auch Supraglottis durch Karzinomgewebe befallen und der Entstehungsort der Veränderung nicht mehr nachvollziehbar. Diese Einteilung wird nicht von allen Autoren akzeptiert, und folgt weder anatomischen noch embryologischen Gegebenheiten.

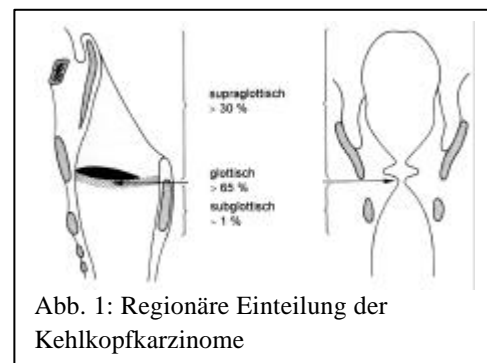


Abb. 1: Regionäre Einteilung der Kehlkopfkarzinome

Für die Ausbreitung der Kehlkopfkarzinome sind zwei Räume des Larynx von Bedeutung: der präepiglottische und der paraglottische Raum. Die Begrenzung des präepiglottischen Raumes erfolgt kranial durch das Ligamentum hyoepiglotticum und die Schleimhaut der Vallecula, kaudal durch das Ligamentum thyroepiglotticum, dorsal durch die Epiglottis und ventral durch die Membrana thyreohyoidea. Er enthält Fett - und Bindegewebe, sowie

Lymphgefäße. Der paraglottische Raum umgibt den Ventrikel und wird durch den Schildknorpel, den Conus elasticus, die Membrana cricothyreoidea, die Membrana quadrangularis sowie dorsal durch die Schleimhaut des Sinus piriformis begrenzt. Nach kranial geht er in den präepiglottischen Raum über (12).

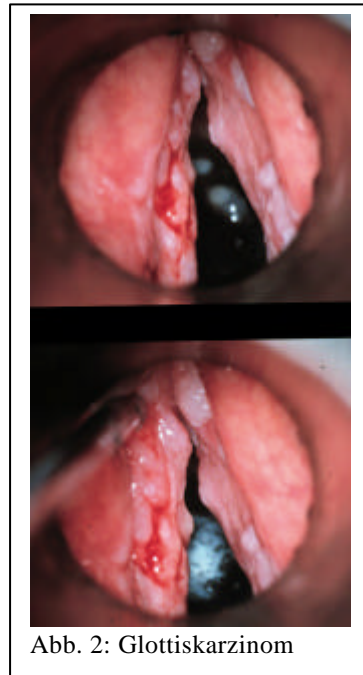


Abb. 2: Glottiskarzinom

Karzinome im Bereich der Glottis entstehen häufig im Bereich der vorderen zwei Drittel und breiten sich zunächst horizontal, dann vertikal aus. Die vordere Kommissur stellt einen prognostisch ungünstigen Punkt dar, weil der Tumor von hier rasch in den Schildknorpel einwachsen kann (12, 13). Bei einer Tiefeninfiltration des Muskelkörpers kommt es zur Einschränkung der Stimmlippenbeweglichkeit.

Bei den Tumoren der Supraglottis unterscheidet man je nach ihrem Entstehungsort zentrale Epiglottiskarzinome, Petioluskarzinome, Winkelkarzinome, Taschenfaltenkarzinome, Karzinome des Kehlkopfrandes und Ventrikelkarzinome. Mit etwa 30 – 40 % sind hiervon die Winkelkarzinome am häufigsten (12). Sie entstehen zwischen Taschenfalte und Epiglottis und wachsen invasiv in den präepiglottischen Raum und submukös infiltrierend in die Taschenfalten und die

Aryregion. Die Ausbreitung subglottischer Karzinome erfolgt zirkulär nach kaudal mit einer Tendenz zum Durchbruch im Bereich zwischen Schild-, Ring-, und Trachealknorpel. Der Lymphabfluß des Kehlkopfes erfolgt in bevorzugte Drainage - Richtungen, die jedoch in einigen Fällen stark variabel sein können. Es werden dabei die kraniojuguläre, mediojuguläre und kaudojuguläre Gruppe unterschieden, sowie das sogenannte vordere Kompartiment speziell für Glottis und Subglottis (14). Die lymphogene Metastasierung ist bei den glottischen Karzinomen eher spät, da die Lymphgefäße in diesem Bereich spärlicher ausgebildet sind. Bei den supraglottischen und subglottischen Tumoren ist die Lymphknotenmetastasierung zu einem früheren Zeitpunkt zu erwarten (12). Fernmetastasen treten meistens erst nach einer regionalen Lymphknotenmetastasierung in Erscheinung und betreffen zunächst die Lunge. Weitere Regionen der Fernmetastasierung sind mediastinale und paraaortale Lymphknoten, Skelett, Leber, Herz und Haut (12). Die Abschätzung der Lymphknotenmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist insgesamt schwierig, obschon von großer Bedeutung für die Prognose des einzelnen Patienten (12, 13).



Abb. 3: Winkelkarzinom

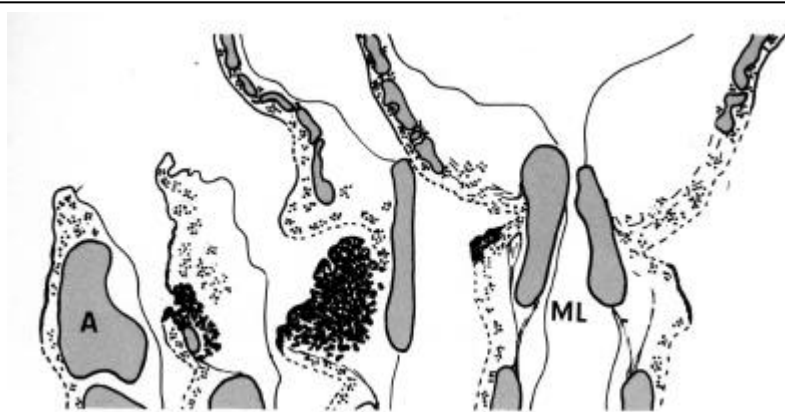


Abb. 4: Glottiskarzinom links, A= Aryknorpel, ML = Mittellinie

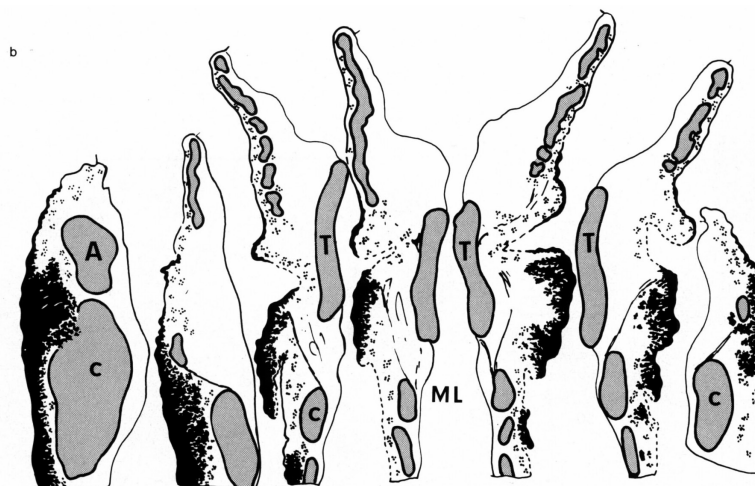


Abb. 5: Subglottisches Karzinom, A= Aryknorpel, C = Ringknorpel, T = Schilknorpel, ML = Mittellinie

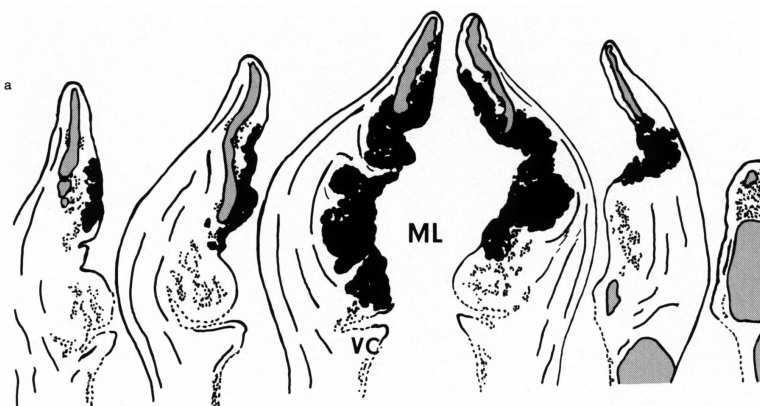


Abb. 6: Supraglottisches Karzinom (zentrales Epiglottiskarzinom)
VC = Stimmlippe, ML = Mittellinie

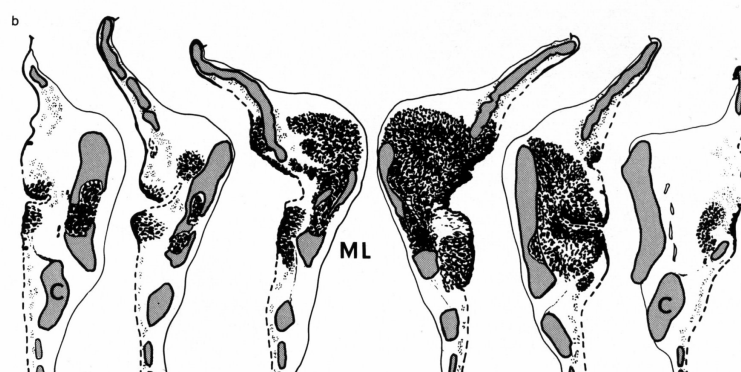


Abb. 7: Transglottisches Karzinom
C = Ringknorpel, ML = Mittellinie

3.3 Histologie

Als Präkanzerosen werden Epithelhyperplasien des Larynx angesehen, die von Kleinsasser 1964 in Plattenepithelhyperplasien Grad I – III eingeteilt wurden. Eine Plattenepithelhyperplasie Grad III wird demnach bereits als ein Carcinoma in situ angesehen. Klinisch imponieren diese Veränderungen als Leuko – oder Erythroplakie (13). Nach der histologischen Klassifikation der WHO von 1993 werden im Bereich des Larynx, Hypopharynx und an der Trachea epitheliale Tumoren bzw. Präkanzerosen von Weichteiltumoren, Knochen – oder Knorpeltumoren, malignen Lymphomen, Zweittumoren, Keimzelltumoren, unklassifizierten Tumoren und tumorähnlichen Läsionen (Zysten, Hyperplasien, Polypen, Granulomen) unterschieden. Bei den Epithelzelltumoren werden benigne Formen (Papillome, pleomorphes Adenom, basaloide Tumoren) von Zelldysplasien im Sinne eines Carcinoma in situ unterschieden. Bei den malignen Tumoren werden Plattenepithelkarzinome, verruköse Plattenepithelkarzinome, Spindelzellkarzinome, Basalzellkarzinome, Adenokarzinome, Azinuszellkarzinome, Mucoepidermoidkarzinome, adenoidzystische Karzinome, adenosquamöse Karzinome, Klarzelltumoren, Riesenzellkarzinome, Karzinoide, Kleinzellkarzinome und lymphoepitheliale Karzinome, sowie myoepitheliale Tumoren und Karzinome innerhalb von pleomorphen Adenomen angegeben (15).

Mit 90 – 95 % stellen die Plattenepithelkarzinome die größte Gruppe dar (13). Das verruköse Karzinom (Ackermann – Tumor) ist eine hochdifferenzierte Sonderform des Plattenepithelkarzinoms und hat einen Anteil von 1 – 4 % aller Larynxkarzinome (5). Zu den Weichteiltumoren gehören Myxome, Lipome, Sarkome und Fibrome, sowie deren Mischformen. Unter den Tumoren in Knochen und Knorpel unterscheidet man zwischen benignen Chondromen und malignen Chondro – oder Osteosarkomen (15).

Bei der histologischen Differenzierung werden die Tumoren in G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) und G4 (undifferenziert) eingeteilt. Postoperativ werden die Lymphknoten des Resektionspräparates auf Malignität überprüft. Je nach Anzahl der betroffenen Lymphknoten und ipsilateraler bzw. kontralateraler Lokalisation erfolgt die Einteilung nach TNM in die Stadien N0 bis N3. Auch die Schnittränder des entfernten Präparates werden beurteilt (R0 = Entfernung im Gesunden, R1 = mikroskopischer Resttumor, R2 = makroskopischer Resttumor) (13).

Schwierigkeiten bei der Beurteilung treten auf, wenn der Tumor an Knorpel – oder Knochenstrukturen heranwächst. Bei glottischen Tumoren ist die diagnostische Entnahme von Knipsbiopsien nicht zu empfehlen, da die nachfolgende Entzündungsreaktion zu erschwerten Bedingungen bei der nachfolgenden therapeutischen Resektion führt. Laserresektionen schränken die histologische Beurteilung bei ausreichendem Sicherheitsabstand nicht unbedingt ein. Bei der Resektion von großen Tumoren, die mit dem Laser geteilt werden müssen, ist auf eine sorgfältige Markierung zu achten, damit der Tumor dreidimensional rekonstruiert werden kann (16).

Glanz stellte 1984 eine p – Klassifikation für Larynxtumoren vor und zeigte, dass Glottiskarzinome je nach ihrer Größe bei der Erstdiagnose einen unterschiedlichen Ursprungsort aufweisen. Demnach entsteht das Carcinoma in situ in den oberflächlichen Schichten auf der Unterseite der Stimmlippe. Größere Karzinome entwickeln sich entweder ebenfalls in der glottisch – subglottischen Region oder entstehen im Bereich des Ventrikels. Es werden außerdem noch transglottische Karzinome genannt, die auch als multiregionale Glottiskarzinome bezeichnet werden. Diese Tumoren entstehen entweder multizentrisch, oder haben sich bei der Erstdiagnose bereits von der Glottis aus in die supraglottische bzw. subglottische Region ausgebreitet (17).

3.4 Klassifikation

Die Einteilung der Kehlkopfkarzinome des hier beschriebenen Patientenkollektivs erfolgte nach der allgemein akzeptierten UICC – Klassifikation von 1987. Hierbei werden die Tumoren zunächst nach ihrer Lokalisation im Bereich des Larynx in supraglottische, glottische, subglottische und transglottische Veränderungen eingeteilt.

Die nachfolgende Übersicht zeigt die weitere Klassifizierung nach dem TNM – System.

T – Kategorien

Tabelle 1

Supraglottis	Glottis	Subglottis	Transglottis
Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Tx Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis Carcinoma in situ	Tis Carcinoma in situ	Tis Carcinoma in situ	Tis Carcinoma in situ
T1 Tumor beschränkt sich auf die Supraglottis (einen Unterbezirk) mit normaler Beweglichkeit	T1 Tumor beschränkt sich auf die Glottis mit normaler Beweglichkeit a = Befall einer Stimmlippe b = Befall beider Stimmlippen	T1 Tumor beschränkt sich auf die Subglottis mit normaler Beweglichkeit.	T1 Transglottischer Tumor mit normaler Beweglichkeit
T2 Supraglottischer Tumor (mehr als ein Unterbezirk) oder Übergang auf die Glottis, ohne Fixation	T2 Glottischer Tumor mit Übergang auf die Subglottis oder die Supraglottis bei normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit, ohne Fixation	T2 Subglottischer Tumor mit Übergang auf die Glottis, ohne Fixation	T2 Transglottischer Tumor bei normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit, ohne Fixation
T3 Supraglottischer Tumor übergreifend auf die Glottis und Subglottis mit Fixation und / oder anderen Zeichen von Tiefeninfiltration	T3 Glottischer Tumor übergreifend auf die Supraglottis und / oder Subglottis, mit Fixation einer Stimmlippe oder beider Stimmlippen	T3 Subglottischer Tumor übergreifend auf die Glottis bzw. Glottis und Supraglottis, mit Fixation	T3 Transglottischer Tumor, mit Fixation
T4 Supraglottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.B. Übergang auf den Hypopharynx oder Oropharynx	T4 Glottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.B. Einbruch in das Kehlkopfknorpelgerüst oder Übergang auf den Hypopharynx oder Durchbruch in die Haut	T4 Subglottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.B. Einbruch in den Hypopharynx oder Übergang auf die Trachea oder Durchbruch in die Haut	T4 Transglottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.B. Einbruch in den Hypopharynx oder Übergang auf die Trachea, Durchbruch in die Haut

N – Kategorien

Tabelle 2

Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten mit 3 cm oder weniger Größenausdehnung
N2a	Metastase in einem einzelnen ipsilateralen Lymphknoten mit mehr als 3 cm aber weniger als 6 cm im größten Durchmesser
N2b	Metastasen in mehreren ipsilateralen Lymphknoten, von denen keiner mehr als 6 cm im größten Durchmesser misst
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, von denen keiner mehr als 6 cm im größten Durchmesser misst
N3	Lymphknotenmetastase(n) mit einem Durchmesser von mehr als 6 cm

M – Kategorien

Tabelle 3

Mx	Das Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden.
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Stadieneinteilung 0 - IV

Tabelle 4

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0, N1	M0
	T1 – 2	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2, N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

(12)

3.5 Diagnostik

Die diagnostischen Maßnahmen am Universitätsklinikum Essen umfassen eine endoskopische Laryngoskopie im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung, eine Stroboskopie zur Beurteilung der Stimmlippenbeweglichkeit, eine Sonographie des Halses und des Oberbauches und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen. Für den Fall, dass eine postoperative Strahlenbehandlung erforderlich wird und um möglichst wenig Zeit zu verlieren, wird präoperativ ein kieferchirurgisches Konsil veranlasst. Bei Tumoren ab dem Stadium T2N0M0 oder dem Verdacht auf Fernmetastasen nach Sonographie des Oberbauches wird eine computertomographische Aufnahme von Schädel und Hals durchgeführt. Ein Computertomogramm des Thorax erfolgt bei Tumoren ab dem Stadium T3N0M0, Verdacht auf Fernmetastasen nach Sonographie des Oberbauches oder einer geplanten Laryngektomie. Bei allen Patienten wird eine Mikrolaryngoskopie (ggf. mit Biopsie) durchgeführt. Je nach klinischem Befund schließt sich bei diesem Eingriff eine Panendoskopie mit Tracheo - bronchoskopie, oberer Oesophagoskopie, Oropharyngoskopie, und Hypopharynx - Inspektion an.

3.6 Therapiekonzepte

Allgemein werden zur Therapie des Larynxkarzinoms unterschiedliche Konzepte angewendet. Diese werden zum einen nach Patientenfaktoren (Allgemeinzustand, Beruf, Alter, Geschlecht, persönliche Präferenzen nach Beratung, psychische Belastbarkeit, Kooperation), zum anderen nach Tumorfaktoren (Lokalisation, Größe, Differenzierungsgrad, Metastasen) ausgewählt. Grundsätzlich ist die Entscheidung von der Erfahrung und den therapeutischen Möglichkeiten der behandelnden Klinik mit den einzelnen Verfahren abhängig (12). Es wurde ein Vergleich zwischen primärer Strahlentherapie und operativer Therapie bei frühen glottischen Karzinomen in Bezug auf den finanziellen Aufwand durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die operative Therapie der Radiatio leicht überlegen war (18). Im folgenden werden die einzelnen Konzepte dargestellt:

- Operative Therapie
- Strahlentherapie
- Chemotherapie
- Kombinationen der oberen drei Verfahren

3.7 Operative Therapie

Im Rahmen der operativen Therapie kommen folgende operative Techniken zum Einsatz:

3.7.1 Chordektomie

3.7.1.1 Endolaryngeale Chordektomie

Im Falle eines Carcinoma in situ der Stimmlippe ist eine Abtragung innerhalb der oberflächlichen Schichten der Lamina propria unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes und Erhaltung des darunter liegenden M.vocalis möglich (19, 7). Bei größeren Tumoren (T1, T2) gelingt die Resektion mit Hilfe des CO₂ – Lasers nur unter der Voraussetzung, dass eine optimale endoskopische Einstellung der Läsion möglich ist (19).

3.7.1.2 Chordektomie nach Thyreotomie

Diese erfolgt im allgemeinen nach folgender Technik: Durchtrennung des Knorpels in der Mittellinie mit der Stichsäge. Quere Eröffnung des Larynx an der Schildknorpelunterkante. Unter mikroskopischer Sicht Umschneidung des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Absetzung vor dem Processus vocalis (20).

Die Laryngofissur ist mit einem medianen oder paramedianen Schnitt möglich (21).

3.7.2 Frontolaterale Kehlkopfteilresektion nach Le – Roux – Robert

Knorpelschnitt in Form eines gleichseitigen Dreiecks mit der Spitze unterhalb des Pons. Trennung der Knorpelhälften. Eröffnung des Kehlkopfes. Aufklappen des Larynx. Unter mikroskopischer Sicht Umschneiden des Tumors mit feinem Scherchen. Hintere Absetzung vor dem Processus vocalis. Obere Absetzung im Sinus Morgagni. Untere Absetzung entlang der Schildknorpelunterkante. Die vorderen Anteile (bis zu einem Drittel) der gegenseitigen Stimmlippe werden mitreseziert (20).

3.7.3 Vertikale Kehlkopfteilresektion

3.7.3.1 Kehlkopfteilexstirpation nach Hautnant

Bildung eines Muskel – Perichondrium – Lappens an der hinteren Schildknorpelkante auf der kranken Seite. Resektion eines halbseitigen vertikalen Segmentes aus Ring - und Schildknorpel, wobei die hinteren Anteile des Kehlkopfgerüsts erhalten bleiben. Tracheotomie erforderlich. Deckung der Wundfläche durch einen Oberschenkel – Thiersch – Lappen unter Beteiligung des Muskel – Perichondrium – Lappens (20). Die Rekonstruktion kann auch durch den M. sternothyroideus erfolgen (22).

3.7.3.2 Klassische Halbseitenexstirpation nach Gluck – Soerensen

Mediane Spaltung des Larynx im Sinne einer Laryngofissur mit Laminotomie und vollständige Absetzung der erkrankten Larynxhälfte. Deckung des Defekts nach Raffung des Pharynxdefektes mit einem Halshautlappen (20).

3.7.4 Horizontale Kehlkopfteilresektion

Die horizontale Teilresektion bei supraglottischen Karzinomen wurde aufgrund der anatomischen und embryologischen Gegebenheiten im Bereich des Kehlkopfes eingeführt: Während die Glottis sich aus Anteilen des Vorderdarmes entwickelt, entsteht die Supraglottis aus einem der Kiemenbögen. Die Grenze ist histologisch durch elastische Weichteilbänder markiert (23).

Die Operation nach Alonso erfolgt in folgenden Schritten: Tracheotomie erforderlich. Skelettieren des oberen Larynx. Resektion beider oberer Schildknorpelanteile. Eröffnung des Pharynx. Resektion der supraglottischen Kehlkopfanteile mit Epiglottis und präepiglottischem Raum. Schonung des N. laryngeus cranialis. Schluß des Pharyngostomas durch Naht von präalaryngealer Muskulatur und Schildknorpel an den Zungengrund (20). Dieser Eingriff wird heute fast immer transoral und mit dem CO₂ – Laser durchgeführt.

Bei supraglottischen Karzinomen erfolgt meistens eine Neck dissection (23).

3.7.5 Laryngektomie

Die Operation erfolgt im Allgemeinen nach folgendem Verfahren:

Skelettierung des Larynx. Lösung des Zungenbeines und des M. constrictor pharyngis. Auslösung des Kehlkopfes. Quere Eröffnung des Pharynx. Absetzen des Kehlkopfes durch Inzision unterhalb des Ringknorpels oder – je nach Tumorerfordernis – zwischen den oberen Trachealknorpeln. Pharynxnaht und Einnähen der Trachea in das Jugulum. Auf diese Weise werden Luft – und Speiseweg getrennt (20).

3.7.6 Endolaryngeale Resektion

Wie bereits bei der Chordektomie beschrieben, besteht die Möglichkeit, Larynxkarzinome endoskopisch mit oder ohne den CO₂ – Laser zu entfernen. Dieses Verfahren kann laut einigen Autoren auf alle Tumorgößen und – Stadien ausgeweitet werden. Falls die Karzinome zu groß sind, um sie mit einem Schnitt zu exstirpieren, können die Tumoren auch stückweise und notfalls in mehreren Eingriffen reseziert werden. Es wird jedoch immer die En-bloc-Resektion versucht. Je nach histologischem Ergebnis ist eine Nachresektion nötig (24).

3.7.7 Neck dissection

Die Einteilung der Hals – Lymphknoten wurde am Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts zunächst nach anatomischen Gesichtspunkten vorgenommen. Lindbergh zeigte 1972, dass bei Kopf-Hals-Tumoren die Verteilung zervikofazialer Metastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors variierte. Shah et al stellten 1981 eine Vereinfachung der bisher existierenden Einteilungen von Kopf-Hals-Lymphknoten vor, bei der eine Unterscheidung von fünf Regionen vorgenommen wurde. Diese Einteilung wurde in den folgenden Jahren vielfach modifiziert. Nach der neueren Fassung nach Robbins (1998) werden insgesamt sieben Lymphknotengruppen unterschieden (submental und submandibulär, kraniojugulär, mediojugulär, kaudojugulär, hinteres Dreieck und vorderes Kompartiment) (14).

Die Neck dissection wird mit dem chirurgischen Eingriff zur Entfernung des Primärtumors kombiniert (20) oder erfolgt (z.B. bei transoraler Tumorresektion) ein bis zwei Wochen nach der Entfernung des Tumors – je nach dem üblichen Vorgehen der behandelnden Klinik (24). Bei der transoralen Resektion supraglottischer Tumoren sehen einige Autoren die Indikation zur bilateralen Neck dissection bei Überschreitung der Mittellinie durch den Tumor (25).

Im folgenden werden die verschiedenen Formen der Neck dissection (nach Robbins) vorgestellt:

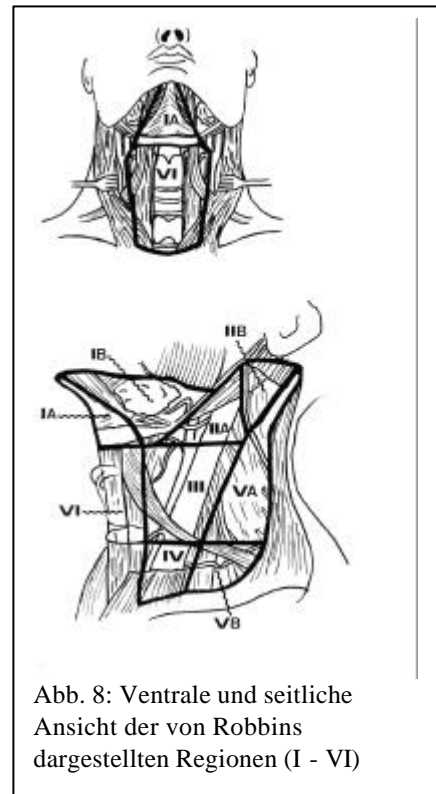


Abb. 8: Ventrale und seitliche Ansicht der von Robbins dargestellten Regionen (I - VI)

3.7.7.1 Radikale Neck dissection

Es werden die ipsilateralen Lymphknotengruppen, sowie Nervus accessorius, Vena jugularis interna und der Musculus sternocleidomastoideus, sowie gegebenenfalls die Glandula submandibularis oder (Teile der) Glandula thyroidea entfernt.

3.7.7.2 Erweiterte radikale Neck dissection

Es werden zusätzlich zu den bei der radikalen Neck dissection genannten Strukturen weitere Lymphknotengruppen, sowie gegebenenfalls weitere nicht lymphatische Gewebe wie Arteria carotis externa, Nervus hypoglossus, Nervus vagus und Teile der paravertebralen Muskulatur reseziert.

3.7.7.3 Modifiziert radikale Neck dissection

Die Lymphknoten werden wie bei der radikalen Neck dissection behandelt. Es wird der Erhalt einiger nicht lymphatischer Strukturen, wie z.B. des Nervus accessorius angestrebt.

3.7.7.4 Selektive Neck dissection

Es bleibt mindestens eine der Lymphknotengruppen I – V erhalten. Region V wird nicht reseziert. Nervus accessorius, Vena jugularis interna und M. sternocleidomastoideus bleiben immer erhalten. Bei der selektiven Neck dissection wird eine weitere Unterteilung in die Gruppen I – V vorgenommen.

3.7.7.5 Funktionelle Neck dissection

Entfernung des gesamten lymphatischen Gewebes und umgebenden Fettgewebes des Halses zwischen oberflächlicher und tiefer Halsfaszie. Erhaltung von M. sternocleidomastoideus, Jugularvene, N. accessorius und zumindest Teilen des Zervikalplexus. Die Orientierung erfolgt hierbei am System der zervikalen Faszien (14, 20).

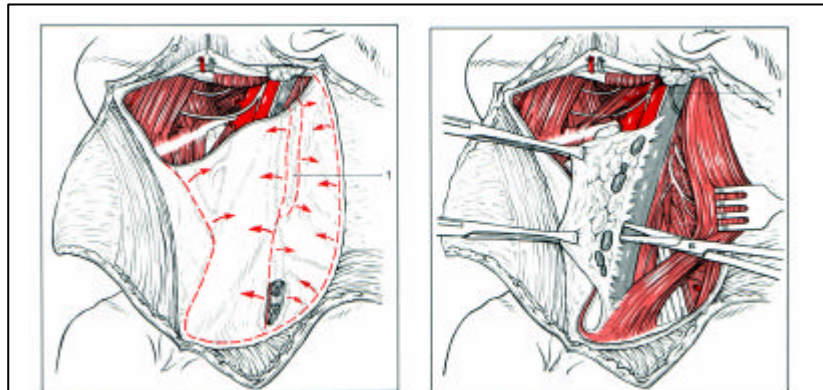


Abb. 9 **a,b**: Funktionelle Neckdissektion

a: Inzision der Fascia colli superficialis. Präparation des N. auricularis magnus. 1 = N. auricularis magnus

b: Präparation des Lymphknoten – Fett – Blockes.

3.8 Primäre Strahlentherapie

Die Verfahren der primären Strahlentherapie orientieren sich an folgenden Kriterien:

- Histologie: Plattenepithelkarzinome sind strahlenempfindlicher als das verruköse Plattenepithelkarzinom oder Kleinzelltumoren. Auch das Carcinoma in situ eignet sich für eine Strahlentherapie. Zellkernpolymorphismen und das Invasionsmuster des Tumors werden bei der Beurteilung besonders berücksichtigt.
- Geschlecht: Frauen haben bei diesen Verfahren eine bessere Prognose als Männer.
- Tumorlokalisation: Diese spielt im Hinblick auf die Feldgröße eine entscheidende Rolle. Während bei supraglottischen Karzinomen eine 2-Feldbestrahlung von Larynx, M. sternocleidomastoideus und den Regionen der jugulären und submandibulären Lymphknoten erfolgt, beschränkt sich das Bestrahlungsfeld bei kleinen glottischen Tumoren auf den Larynx (unter besonderer Berücksichtigung von vorderer Kommissur und Arytaenoid). Subglottische Tumoren erfordern eine Feldgröße, die Larynx, obere Trachea, oberes Mediastinum, sowie die Gruppen der jugulären und supraklavikulären Lymphknoten einschließt. Nach Erreichen einer Dosis von 45 Gy erfolgt eine spinale Abdeckung.
- Tumorgöße: Für die primäre Strahlentherapie sind im allgemeinen T1b – und T2 – Tumoren geeignet.
- Stimmklappenbeweglichkeit
- Einteilung der Tumoren im Hinblick auf die alternativen operativen Verfahren (6, 26).

Für die Bestrahlung werden Verfahren mit 60 – Kobalt, Elektronenstrahlen oder Kombinationen verwendet (6, 26, 27, 28). Die Dosierung liegt für die 60 – Kobalt – Bestrahlung zwischen 60 und 70 Gy, für die Elektronenstrahlung zwischen 4 und 8 MV (6, 27, 28). Für glottische Tumoren (T1 – 2) werden auch geringere Dosen verwendet (26). Bei Befall der vorderen Kommissur kann ein zusätzlicher Bolus appliziert werden (29). Die Fraktionierung folgt im allgemeinen dem Schema von 2 Gy pro Tag an 5 Tagen in der Woche (6, 26, 27, 28). Es sollte eine möglichst kurze Therapiezeit angestrebt werden. (27, 28).

3.9 Chemotherapie

Die alleinige Chemotherapie gehört beim Larynxkarzinom nicht zu den Verfahren der ersten Wahl (13). Als Palliativtherapie trägt sie zur Verbesserung der Lebensqualität bei, indem belastende Begleiterscheinungen des Tumorleidens wie Schmerzen, Schluckbeschwerden und Gewichtsverlust entgegengewirkt wird. Die prognostischen Faktoren für den Erfolg einer kurativen Therapie sind Differenzierungsgrad des Tumors, Lokalisation, Lymphknotenstatus, Tumorgöße und immunologische Faktoren. Es werden verschiedene Zytostatika (5-Fluoruracil, Cisplatin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin, Carboplatin, Cyclophosphamid, Vinka-Alkaloide, Etoposide, Interleukin-2, Isoretinoin und Anthracycline) eingesetzt. Die einfache Anwendung dieser Präparate hat eine Ansprechrate von bis zu 40 %. Eine Kombination aus verschiedenen Zytostatika kann die Ergebnisse auf 53 % erhöhen. Hierbei wird zwischen Verfahren ohne oder mit Cisplatin unterschieden. Zur Kombinationstherapie eignen sich vor allem Methotrexat, Carboplatin, Bleomycin, 5-Fluorouracil, Vinka – Alkaloide und Calciumfolinate. (31, 32)

Die Immunotherapie mit monoklonalen Antikörpern befindet sich noch im experimentellen Anwendungsbereich (13). Der Vorteil der Chemotherapie wird – ähnlich wie bei der Strahlentherapie – im Kehlkopferhalt gesehen (32, 33). Als Ursachen für die Therapieresistenz gegen Zytostatika werden allgemeine Faktoren wie spontane Mutationen des Tumorgewebes, sowie Tumorgöße, Zellzahl, Heterogenität des Gewebes, biochemische Mechanismen und Kreuzresistenzen bei Kombinationstherapie angesehen (34).

3.10 Kombination aus operativer Therapie und Bestrahlung

Grundsätzlich kann eine präoperative oder eine postoperative Bestrahlung gewählt werden. Die Wirkung des präoperativen Verfahrens wird auf eine Reduktion der Tumorzellaussaat während der Operation durch Hypoxie zurückgeführt. Narbenloses Gewebe soll eine höhere Radiosensitivität haben. Das Risiko einer zeitlichen Verzögerung der Bestrahlung durch postoperative Komplikationen würde bei präoperativer Radiatio ausgeräumt, es muss jedoch eine verzögerte Wundheilung nach der Operation in Kauf genommen werden.

Bei einer postoperativen Bestrahlung kann das operativ entnommene Tumorgewebe histologisch besser beurteilt werden. Die Operation ist in vorbestrahltem Gebiet technisch schwieriger. Für die postoperative Bestrahlung spricht außerdem die Vermutung, dass die Operation eine vulnerable Wachstumsphase des Tumorgewebes induziert. Die Strahlenwirkung wird hierdurch verstärkt. In Abwägung dieser Vor- und Nachteile wird mehrheitlich die postoperative Radiatio bevorzugt (35). Die Dosis ist jeweils vom operativen Ergebnis abhängig (13, 36). So erhält der Patient nach einer R0 – Resektion 60 Gy in 30 Fraktionen, nach R1 – Resektion 66 Gy in 33 Fraktionen, und nach R2 – Resektion 70 Gy in 35 Fraktionen. Es erfolgt eine Fraktion pro Tag an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche. Es existieren auch Konzepte bestehend aus präoperativer bzw. prä- und postoperativer Bestrahlung. Diese kamen bei unseren Patienten jedoch nicht zur Anwendung. Die Strahlenbehandlung kann ebenfalls im Falle eines Rezidives bzw. als palliative Therapie zum Einsatz kommen (13, 29). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Salvage – Operation nach primärer Bestrahlung (22, 37).

3.11 Radiochemotherapie und präoperative Chemotherapie

Es existieren verschiedene Ansätze, bei denen die Chemotherapie adjuvant zur Strahlentherapie (Radiochemotherapie) bzw. vor einem operativen Eingriff (Downstaging) angewendet wird (31, 38, 39, 13). Die Kombination von Chemotherapie und Radiatio wird vor allem bei fortgeschrittenen Kopf – Hals – Tumoren (Stadium III und IV) angewendet (39). Als Zytostatika kommen hier bevorzugt Cisplatin und Fluorouracil, sowie Metothrexat und Bleomycin zum Einsatz (3, 31, 39). Die neoadjuvante Chemotherapie dient der Tumorverkleinerung (33). Schließlich besteht die Möglichkeit, eine präoperative Radiochemotherapie, also eine Kombination aller drei Verfahren anzuwenden. Auch hier steht der Organerhalt im Vordergrund (38).

3.12 Komplikationen

3.12.1 Komplikationen nach chirurgischer Therapie

Zu den postoperativen Komplikationen werden vor allem die Nachblutungen aus dem Wundgebiet des Kehlkopfes gezählt. Häufig sind auch Hautempyeme der Halsweichteile. Vor allem bei supraglottischen Resektionen kann es zu Störungen der Schluckfunktion mit Aspiration kommen. Stenosen durch Ödeme oder narbige Verziehungen (Synechien) sowie Granulombildungen können im Bereich des Larynx selbst, aber auch im Bereich des Tracheostomas vorkommen. Es kann außerdem zur Ausbildung von Pharynx fisteln nach Laryngektomie kommen, sowie zu einer absteigenden Tracheomalazie. Nach einer Neck dissection kann es aufgrund der zahlreichen Gefäß – und Nervenstrukturen zu multiplen Ausfallerscheinungen kommen. Die Entfernung der Lymphgefäße kann ein Lymphödem des Gesichtes zur Folge haben. Die Ligatur der V. jugularis interna kann zu Zyanose des Gesichtes und einem Hirn – und / oder Retinaödem führen. Durch die Läsion des XI. Hirnnerven kommt es je nach nervöser Versorgung zu mehr oder weniger stark ausgeprägten

Lähmungen und Atrophien von M. trapezius, M. scalenus und M. sternocleidomastoideus. Sekundär treten osteoarthrotische Veränderungen des Schulter – und Sternoklavikulargelenkes auf. Auch der Nervus hypoglossus und der Nervus facialis (Ramus mandibularis) sowie der Nervus phrenicus sind bei der Neck dissection gefährdet. Entsprechend resultieren Sprechstörungen, Speichelträufeln (vor allem bei gleichzeitigem Lymphödem) und Atmungsprobleme. Selten kommt es zu Luftembolien oder zu einer Karotisruptur nach einer Neck dissection. Im Falle der Ruptur kann es zum plötzlichen Tod wie zur Hemiplegie des Patienten kommen. Auch der Ductus thoracicus kann von einer intraoperativen Läsion betroffen sein. Es kommt zur Bildung von Chylusfisteln, Chylomen oder einem Chylothorax. Die üblichen Risiken größerer Eingriffe wie Wundinfektionen, Hautnekrosen (vor allem bei Kombination mit Bestrahlung) und kardiopulmonale Komplikationen je nach Allgemeinzustand des Patienten sind auch bei Operationen im Kopf – Hals – Bereich zu beachten (12). Thrombosen, sowie Lungenembolien kommen jedoch vergleichsweise selten vor. Die Häufigkeit von Komplikationen im Bereich der Kopf – Hals – Chirurgie ist nicht altersabhängig (40).

3.12.2 Komplikationen nach Strahlentherapie

Im Bereich der Schleimhaut und Speicheldrüsen treten während und nach einer Bestrahlung der Kopf – Hals – Region bei einigen Patienten ein Strahlenanther mit diffuser Rötung, Schwellung und Trockenheit, flache Ulzerationen, Ödeme und Fibrosen auf. Sekundär kann es zu einer atypischen Bakterien - und vor allem Pilzbesiedelung kommen. Häufig klagen die Patienten über Mundtrockenheit. Die Weichteile des Larynx selbst reagieren ebenfalls mit diffuser Rötung und Schwellung. Am Knorpelskelett kann es zu einer Chondroradionekrose unterschiedlich schwerer Ausprägung kommen. Sie führt klinisch zu Schluckbeschwerden und spontanen, in das Ohr ausstrahlenden Schmerzen sowie Foetor ex ore und eitrigem Husten. An den Halsweichteilen kann es zu Ödemen, Fibrosen, Pharynx – und Ösophagusstenosen, sowie Gefäßaneurysmen und – rupturen kommen. Ist die Schilddrüse betroffen, tritt bei manchen Patienten eine Hypothyreose und ein Myxödem auf, weshalb eine posttherapeutische Überwachung der Schilddrüsenwerte erforderlich ist. Durch die Nähe des Rückenmarks kann die Bestrahlung zu einer Strahlenmyopathie mit unterschiedlichen neurologischen Störungen sowie zu Hypoglossus – und Rekurrensparesen führen (12, 13).

3.12.3 Komplikationen nach Chemotherapie

Die Komplikationen der Chemotherapie entsprechen den Nebenwirkungen der angewendeten Zytostatika. So werden im Rahmen dieser Therapie Haarausfall, Nausea, Erbrechen, Schwindel, Mukositis, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lungen- und Nierenkomplikationen beobachtet (12, 32).

3.13 Maßnahmen zur Stimmrehabilitation

Zur Beurteilung der Stimmqualität nach der Behandlung einer malignen Kehlkopferkrankung stehen subjektive und objektive Kriterien zur Verfügung. Die subjektive Beurteilung kann durch einen erfahrenen HNO – Arzt oder Logopäden, sowie den Patienten selbst erfolgen (19, 41, 42). Dabei verwendet man unterschiedliche Skalen, die Verständlichkeit und Ausdrucksfähigkeit der Stimme klassifizieren (19, 41, 43). Zusätzlich kann auch die Verständlichkeit der Stimme im Telefongespräch als Beurteilungskriterium angewendet werden (43). Die objektive Diagnostik umfasst eine Inspektion der Kehlkopfmorphologie und der Artikulationsorgane, die Stroboskopie, die Beurteilung der Atmung, sowie verschiedene akustische Parameter (42, 44). Bei der Stroboskopie werden Amplitude, Randkantenverschiebung, Glottisstillstand, Symmetrie und Regelmäßigkeit der Stimmbandschwingungen (Flimmer - / Zitterbewegungen), der Glottisschluß, sowie die supraglottische Kontraktion des Larynx überprüft (43, 45). Nach einer Kehlkopfteilresektion wird zwischen der glottischen (Stimmlippe gegen Stimmlippe, Stimmlippe gegen Narbe) und der supraglottischen (Taschenfaltenphonation, Arytaenoidknorpel gegen Epiglottis) Phonation unterschieden (41). Die akustischen Parameter umfassen Tonhöhe, Lautstärke, Stimmklang und die Stimmfeldmessung (41, 42). Für die Beurteilung des Klanges kommt das RBH – System zum Einsatz. Hierbei steht die Heiserkeit als Basisbegriff mit den anderen Parametern Rauigkeit (durch die Art der Stimmlippenschwingung) und Behauchtheitsgrad (beeinflusst durch den Glottisschluß) in Beziehung (42). Die Stimmfeldmessung zeigt die Stimmodynamik in Abhängigkeit von der Tonhöhe (41, 42). Als weitere Kriterien kann die Belastungsfähigkeit der Stimme, die Tonhaldauer, Grundfrequenz und der zeitliche Aufwand zum Ablesen eines Textes genannt werden (19, 42, 44). Außerdem sollten weitere funktionelle Parameter wie Schlucken und Aspiration berücksichtigt werden (19). Die Sprechfähigkeit des Patienten hängt unter anderem von dem Ausmaß der Tumoresektion ab.

Die Behandlung eines Carcinoma in situ, insbesondere ohne Einsatz des CO₂ – Lasers, verändert die Stimme des Patienten kaum. Nach der Resektion eines glottischen T1 – Tumors kann sich die Heiserkeit zunächst verstärken. Im Wundbereich erfolgt eine Granulierung mit anschließender Narbenbildung und Ersatz der Mukosa. Der Glottisschluß ist jedoch gut möglich. Ist bei T2 – Tumoren eine (erweiterte) Chordektomie möglich, ist die Stimme postoperativ moderat oder schwer dysphon, schnell ermüdbar, und das Stimmvolumen insgesamt reduziert. Die Phonationsdauer ist deutlich verkürzt und der Glottisschluß nicht gut möglich (19). Entscheidend für die postoperative Stimmqualität ist bei glottischen T1 – bzw. T2 – Tumoren nicht allein das Ausmaß der Resektion. Restfunktionen des Larynx sind von der Art der resezierten Anteile abhängig. Die vordere Kommissur nimmt nachweislich eine Schlüsselfunktion unter den Kehlkopfstrukturen ein. Ihr Erhalt ist deshalb - wenn möglich - anzustreben.

Bei der logopädischen Schulung der Patienten sollte immer versucht werden, eine Phonation auf Glottisebene zu erreichen (41). Die Hemilaryngektomie hat immer eine schwere Heiserkeit zu Folge. Die Phonationsdauer ist verkürzt, es besteht ein verstärkter expiratorischer Flow. Aufgrund des Einsatzes der Taschenfalten ist die Variationsbreite der Stimme reduziert. Insgesamt sind die Ergebnisse in Bezug auf die Stimmqualität auch bei ausgedehnten Resektionen sehr unterschiedlich (19). In vielen Fällen kann eine Thyreoplastik, das heißt die Medialisierung der narbigen Weichteile und eines Teils des Schildknorpels zu einer deutlichen Verbesserung der Stimme führen. Die Motivation und die psychologische Betreuung des Patienten haben Einfluss auf die postoperativen Ergebnisse der Stimmqualität (19, 41, 42, 45).

Der Verlust des gesamten Kehlkopfes erfordert verschiedene postoperative Maßnahmen. Manche Patienten sind postoperativ in der Lage, durch logopädische Betreuung die Oesophagusersatzsprache (sog. Ruktussprache) zu erlernen. Dabei wird ein bestimmtes

Luftvolumen in den Oesophagus gebracht. Die Stimmbildung erfolgt am pharyngoöesophagealen Übergang. Der Vorteil für den Patienten liegt insbesondere in der Freiheit beider Hände beim Sprechen.

Es besteht bereits intraoperativ die Möglichkeit, eine chirurgische Stimmrehabilitation durch Anlage einer pharyngotrachealen Fistel vorzunehmen. In diesem Fall erfolgt die Stimmbildung an der gleichen Stelle wie bei der Ruktussprache, die Luft kommt jedoch direkt aus der Lunge und wird in den Pharynxbereich umgeleitet (19). Hierzu sind verschiedene Verfahren beschrieben worden. Asai und Amatsu entwickelten Methoden, bei denen mittels eines Haut – oder Schleimhautschlauches eine Verbindung zwischen Trachealstumpf und Pharynx gebildet wird. Staffieri entwickelte ein Verfahren, bei dem die Pharynxschleimhaut über den Trachealstumpf genäht und eine Sprechfistel geschnitten wird. Nach dem Modell von Gussenbauer wurden verschiedene Stimmprothesen entwickelt, die in den pharyngotrachealen Shunt eingesetzt werden können und eine gut verständliche Sprechstimme entstehen lassen (Blom – Singer – Entenschnabelprothese, Prothese nach Herrmann mit Ventikanüle, Groningen® – Prothese, Provox® – Prothese) (13). Bei einigen Patienten kann es zu einem Pharyngospasmus kommen, der einerseits durch eine intraoperative dorsale Myotomie, andererseits durch intensives logopädisches Üben beseitigt werden kann (19). Ein entscheidender Vorteil der Stimmprothesen liegt in der frühen postoperativen Kommunikationsfähigkeit der Patienten, die bereits 10 Tage nach dem Eingriff wieder sprechen können.

Die Patienten können alternativ auch mit elektronischen Sprechhilfen (externe Tongeneratoren) versorgt werden (19, 28, 43). Im Vergleich zur Ruktussprache und der Stimmprothese entsteht hierbei eine eher unnatürliche, metallisch anmutende Stimme (19). Der Elektrolarynx wird vor allem postoperativ bis zum Abschluss der Wundheilung eingesetzt und stellt somit eher eine Übergangslösung für die Kommunikation der Patienten dar. Einige Patienten nutzen diese Möglichkeit jedoch auch dauerhaft (19, 43, 45). Die Ergebnisse durch Fragebögen und andere postoperative vergleichende Untersuchungen zeigen, dass das Sprechen mit Hilfe der tracheoöesophagealen Fisteln eine höhere Stimmqualität mit einer im Vergleich zur Ruktussprache längeren Tonhaldedauer hat (19, 45). Die Patienten sind subjektiv mit dieser Art der Stimmbildung eher zufrieden, kommunizieren häufiger und schätzen ihre Lebensqualität insgesamt höher ein als bei Verwendung von anderen Ersatzsprachen (19, 43, 45).

Seit der Einführung der Kehlkopfteilresektionen mit oder ohne den CO₂ – Laser wird eine kontroverse Diskussion auch um die Stimmqualität nach operativer Therapie im Vergleich zur Strahlentherapie geführt (41). Es wurde gezeigt, dass auch die Strahlentherapie bei frühen glottischen Larynxkarzinomen eine Verschlechterung der Stimmqualität (insbesondere im Hinblick auf Tonhaldedauer, Frequenzspektrum und Glottisschluß) zur Folge hat. Dies wird auf eine strahleninduzierte Fibrose und eine Defektheilung an der Stelle der tumorösen Veränderung zurückgeführt. Die Mukosa ist häufig reduziert oder ganz fehlend (19). Andere Studien zeigen jedoch eine bessere Stimmqualität nach Radiotherapie als nach operativer Therapie (44).

4. Begründung der Methodenwahl

Die Form der retrospektiven Datenerhebung wurde vor allem wegen der langen Zeitspanne von 10 Jahren gewählt, die für die Fallauswahl bestimmt wurde.

Vor allem die Daten zur präoperativen Diagnostik und die Angaben zur Therapie waren anhand der Dokumentationen ausreichend verfügbar und für eine retrospektive Auswertung geeignet. Auf diese Weise konnte eine hohe Fallzahl für den statistischen Vergleich erreicht werden. Dies wurde auch durch Festlegung auf die Untersuchung von allen Karzinomen des Larynx (ohne Eingrenzung auf beispielsweise die glottischen Tumoren) unterstützt. Es konnten so mehrere unterschiedliche Therapieverfahren berücksichtigt werden.

II Material und Methoden

1. Patientenauswahl

Die Patienten wurden nach folgenden Ausschlusskriterien für die Studie ausgewählt: Erstdiagnose und Therapie erfolgten in der Zeit zwischen dem 01.04.1989 und dem 01.04.1999. Es wurde ein Karzinom des Larynx festgestellt. Die Diagnose wurde histologisch gesichert. Alle Regionen des Larynx wurden einbezogen (supraglottisch, glottisch, subglottisch). Im Falle einer operativen Therapie erfolgte diese in der Universitäts – Hals – Nasen – Ohren - Klinik Essen.

2. Datenerfassung

Die Akten der ausgewählten Patienten wurden mit Hilfe eines durch uns erstellten Auswertungsformulars gesichtet.

Der Abschnitt „Patientendaten bei Therapiebeginn“ dokumentiert neben Alter und Geschlecht weitere Daten zur körperlichen Verfassung des Patienten bei Erstdiagnose, sowie ätiologische Faktoren (allgemeine und berufliche Noxen).

Im Abschnitt „Tumordiagnostik“ werden rein tumorspezifische Daten erhoben. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der UICC – Klassifikation von 1987 (TNM – Klassifikation).

Der Teil „Therapie“ befasst sich insbesondere mit näheren Angaben zur operativen Therapie.

Es werden Art der Operation, der Einsatz des CO₂ – Lasers und der Umfang der Neck dissection registriert.

Die Komplikationen wurden in Früh – und Spätkomplikationen eingeteilt. Hierbei wurde ein zeitlicher Rahmen von 6 Wochen nach der Therapie für die Frühkomplikationen festgelegt.

Der Abschnitt „Verlauf“ dokumentiert Daten aus der Zeit des Krankenhausaufenthaltes unmittelbar nach oder während der Therapie, sowie der Nachsorge des Patienten.

Die Zeit der Nachsorgedokumentation wurde auf 5 Jahre begrenzt. Das Auftreten von Rezidiven, metachronen Zweitkarzinomen und Metastasen wird gesondert registriert. Bei mehreren Rezidiven, Zweitkarzinomen oder Metastasen beim selben Patienten wird die Zeit zwischen Behandlung des vorherigen Auftretens und der erneuten Diagnose berechnet.

Die Angaben zur Bestimmung der Überlebensrate werden im letzten Abschnitt „Patientendaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung“ dokumentiert. Eine 3-Jahres- bzw. 5 – Jahres – Heilung wird nur dann angenommen, wenn es in dieser Zeit nicht zum Auftreten von Rezidiven oder Metastasen gekommen ist.

In einigen Fällen haben die Patienten sich vor Ablauf der 5 – Jahresfrist der Nachsorge durch die HNO – Universitätsklinik Essen entzogen und diese durch einen niedergelassenen Facharzt fortführen lassen. Hier wurden die entsprechenden Kollegen angeschrieben und in bezug auf Überleben und Rezidivfreiheit des gemeinsamen Patienten befragt. Außerdem wurden einige dieser Patienten über das Krebsregister „Onkologischer Schwerpunkt“ erfasst.

Nach den oben genannten Auswahlkriterien wurden 333 Fälle in die Studie aufgenommen.

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren 65 Patienten verstorben, 109 Patienten befanden sich noch in der Nachsorge – Zeit von 5 Jahren nach Behandlung.

In 70 Fällen (21 %) war der Zustand des Patienten trotz Nachfrage bei den weiterbehandelnden Kollegen bzw. Recherche im Krebsregister nicht erfassbar.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Alter zwischen 36 und 92 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre.

308 der Patienten waren männlich (93 %), 25 waren weiblich (7 %).

3. Datenauswertung

Die Akten­daten wurden zur statistischen Auswertung in das Programm SPSS aufgenommen. Die Überlebensrate wurde mit Hilfe der Kaplan – Meier – Methode geschätzt. Hierbei war vor allem das Überleben der Patienten in Abhängigkeit von der Tumorgroße, dem Auftreten von Rezidiven und der Todesursache von Interesse.

Es wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen. Die Korrelationen wurden durch den Chi – Quadrat – Test bzw. den Fisher – Test überprüft.

III Ergebnisse

1. Patientendaten bei Therapiebeginn

1.1 Erstdiagnose

Die Erstdiagnose eines Larynxkarzioms, das heißt die Tumordiagnose mit histologischer Bestätigung wurde bei 244 Patienten (73,3 %) in der HNO – Universitätsklinik Essen gestellt. In 64 Fällen (19,2 %) wurde die Diagnose extern durch einen HNO – Facharzt im ambulanten Bereich gestellt, bei 24 Patienten (7,2 %) sicherte eine externe HNO – Klinik das histologische Ergebnis. In einem Fall handelte es sich um einen Zufallsbefund der Anästhesie – Abteilung einer externen Klinik.

Die apparative Tumordiagnostik wurde in 93,4 % ganz oder teilweise in der Universitäts - Hals – Nasen - Ohrenklinik Essen durchgeführt, in 6,6 % der Fälle waren die Untersuchungen bereits extern durchgeführt worden.

1.2 Erste Beschwerden

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem erstmaligen Aufsuchen eines Arztes konnte von 291 Patienten (87,4 %) ungefähr angegeben werden.

Der Durchschnittswert lag bei 22 Wochen. Am häufigsten wurden 12 Wochen angegeben.

Die Schwankungsbreite der Werte lag hierbei zwischen 0 und etwa 56 Wochen.

Bei 3 Patienten konnte rückwirkend nicht eruiert werden, welche Beschwerden zuerst aufgetreten waren.

81,7 % gaben bei der ersten Untersuchung Heiserkeit als Symptom an.

21 % klagten über Schluckbeschwerden, 10,2 % über Atembeschwerden.

28,2 % der Patienten gaben unterschiedliche andere Beschwerden an wie Gewichtsverlust (25 Fälle = 7,6 %), Halsschmerzen (22 Fälle = 6,7%), eine auffällige Schwellung im Halsbereich (18 Fälle = 5,5 %), Globusgefühl (12 Fälle), Husten (4 Fälle), blutiger Auswurf (4 Fälle), Schmerzen mit Ausstrahlung ins Ohr (3 Fälle), kloßige Sprache (2 Fälle), Nachtschweiß (5 Fälle) und Appetitlosigkeit (2 Fälle).

1.3 Noxen

In dieser Kategorie wurde ermittelt, ob die Patienten zuvor oder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Nikotin und / oder Alkohol konsumierten. Bejahten die Patienten diese Frage, wurde zusätzlich erfragt, wie hoch sie die Menge des jeweiligen Genussmittels durchschnittlich pro Tag einschätzten, und wie lange sie bereits Nikotin oder Alkohol konsumierten. Zusätzlich wurde nach beruflichen Noxen gefragt.

1.3.1 Nikotin

293 Patienten (88 %) gaben an, zu rauchen, 34 verneinten, in 6 Fällen wurden keine Angaben hierzu gemacht.

Die Nikotinmenge wurde in der Stückzahl von Zigaretten registriert. Hier ergab sich ein Mittelwert von 25 Zigaretten pro Tag (Median: 20) auf 293 Fälle.

In Bezug auf den Belastungszeitraum wurden nur bei 130 Rauchern Angaben zur Konsumzeit registriert. 28,7 % der Patienten gaben an, seit mehr als 10 Jahren zu rauchen,

15,7 % hatten den Konsum inzwischen eingestellt. In 55,6 % der Fälle fehlten die Angaben in Bezug auf den Nikotinkonsum.

1.3.2 Alkohol

224 Patienten (67 %) gaben an, Alkohol regelmäßig oder gelegentlich zu konsumieren, 103 Patienten (31 %) verneinten. In 6 Fällen fehlten die Angaben in bezug auf den Genussmittelkonsum. Bei 121 der Patienten mit Alkoholkonsum in der Anamnese konnte die durchschnittlich geschätzte Menge an konsumiertem Alkohol ungefähr angegeben werden. Sie betrug im Mittel 71 g / Tag (Median 46 g / Tag). Der Belastungszeitraum konnte in 183 Fällen (82 %) mit Alkoholkonsum nicht ermittelt werden. 12 % der Patienten gaben eine Konsumzeit von über 10 Jahren an, 6 % hatten den Konsum eingestellt.

1.3.3 Berufliche Noxen

Als Schadstoffe im Beruf wurden bei den Patienten Asbest und Staub anamnestisch angegeben. 4 Patienten gaben Kontakt mit Asbest an, 25 Patienten (7,5 %) gaben an, einer Staubbelastung ausgesetzt gewesen zu sein.

1.4 Begleiterkrankungen

1.4.1 HNO – Erkrankungen

28 Patienten (8,4 %) litten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an einer zusätzlichen Hals – Nasen – Ohren – Erkrankung. Hierzu zählten unter anderem das Reinkeödem, das Gaumen – Papillom und die Kehlkopfpapillomatose.

1.4.2 Lungenerkrankungen

Häufigste Lungenerkrankung war die chronisch – obstruktive Bronchitis (37 Fälle = 11,1 %), gefolgt von der Diagnose „Lungenemphysem“ (16 Fälle = 4,8 %). Weitere pulmonologische Erkrankungen waren das Asthma (5 Fälle), die Silikose (7 Fälle), sowie bei einem Patienten eine Tumoreinschmelzung im Bereich der Lunge mit einer Begleitpneumonie.

1.4.3 Herz – Kreislauf – Erkrankungen

Hier wurden bei der Datenerfassung kardiologische und vaskuläre Erkrankungen subsummiert. Bei 67 Patienten (20,1 %) lag eine kardiologische Erkrankung vor. 93 Patienten (27,9 %) litten unter vaskulären Erkrankungen.

In 103 Fällen (30,9 %) lagen andere Begleiterkrankungen vor. Hierzu zählten vor allem der Diabetes mellitus (27 Fälle = 8,1 %) und Fettstoffwechselstörungen (10 Fälle).

1.5 Vorerkrankungen

1.5.1 HNO – Erkrankungen

Bei den HNO – Vorerkrankungen wurden solche Diagnosen gesondert registriert, welche den Kehlkopf betrafen. Bei 16 Patienten (= 4,8 %) waren zuvor Glottisleukoplakien diagnostiziert worden, 5 Patienten waren mehr als 5 Jahre zuvor an einem Glottiskarzinom erkrankt. Weitere Diagnosen waren „Glottispolyp“ (7 Fälle), „Chronische Laryngitis“ (7 Fälle), „Glottishyperplasie“ (6 Fälle), „Reinkeödem“ (3 Fälle), sowie ein Fall mit der Diagnose „Kehlkopfpapillomatose“.

1.5.2 Alkohol - / Nikotin – assoziierte Erkrankungen

Zu den gesondert registrierten sogenannten alkohol – bzw. nikotinassoziierten Erkrankungen wurden die Diagnosen „Fettleber“ (3 Fälle), „Leberzirrhose“ (13 Fälle), „Magen –/ Darm – Ulkus“ (47 Fälle = 14,1 %), „Polyneuropathie“ (2 Fälle), „Arterielle Verschlusskrankheit“ (34 Fälle = 10,2 %) und „Koronare Herzkrankheit“ (43 Fälle = 12,9 %) gezählt.

1.5.3 Maligne Vorerkrankungen

Bei insgesamt 29 Patienten (8,7%) bestanden maligne Vorerkrankungen.

Außer den zuvor erwähnten Fällen von Glottiskarzinomen waren 5 Patienten zuvor an einem Plattenepithelkarzinom des Oropharynx erkrankt, bei 5 Patienten war zuvor die Diagnose „Bronchialkarzinom“ gestellt worden. 4 Patienten waren bereits wegen eines malignen Hauttumors behandelt worden.

Weitere bösartige Tumoren: Plattenepithelkarzinome im Kopf–Hals–Bereich (3 Fälle), Mammakarzinom (1 Fall), Malignome des Darms (3 Fälle), und Blasenkarzinom (1 Fall).

2. Tumordiagnostik

2.1 Tumorlokalisation

Bei der Dokumentation der Tumorlokalisation wurde unterschieden zwischen der vermuteten Tumorlokalisation nach der Lokalisationsdiagnostik und der intraoperativ festgestellten Tumorausdehnung bzw. der Lokalisation nach Therapie.

Entsprechend ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 5

Region Larynx	Lokalisation nach Diagnostik	Lokalisation nach Therapie bzw. Histologie
Supraglottisch	30,9 %	30,3 %
Glottisch	52,6 %	54,1 %
Vordere Kommissur betroffen	48,6 % der glott. Tumoren	38,5 % der glott. Tumoren
Subglottisch	4,8 %	4,8 %
Transglottisch	11,7 %	10,8 %
Rechte Seite	36,9 %	36,3 %
Linke Seite	35,4 %	34,8 %
Beidseitiger Befall	27,6 %	28,8 %

Vergleich der Tumorlokalisation im Hinblick auf das Geschlecht

Tabelle 6

Tumorlokalisation	Männer	Frauen
Supraglottisch	29,2 %	48,0 %
Glottisch	53,9 %	52,0 %
Subglottisch	5,2 %	0,0 %
Transglottisch	11,7 %	0,0 %

Gesamt	100 %	100 %
--------	-------	-------

Tumorlokalisation nach Behandlung

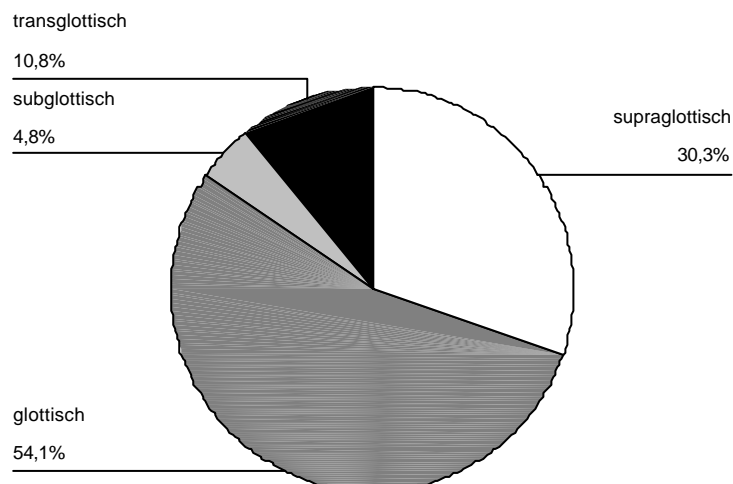


Abb. 10

2.2 Apparative diagnostische Methoden

Insgesamt wurden bei der Panendoskopie die verschiedenen Untersuchungsmaßnahmen unterschiedlich häufig durchgeführt.

Bei 150 Patienten (45 %) erfolgte eine Tracheobronchoskopie, bei 165 Patienten (49,5 %) eine Ösophagoskopie. Die Hypopharyngoskopie wurde bei insgesamt 171 Patienten (51,4 %), eine Oropharyngoskopie in 135 Fällen (40,5 %), eine Nasopharyngoskopie in 94 Fällen (28,2 %) durchgeführt.

Die Mikrolaryngoskopie mit Biopsie erfolgte in 308 Fällen (92,5 %). In den restlichen 25 Fällen war das Karzinom bereits extern histologisch gesichert worden und bedurfte keiner zusätzlichen Probeentnahme. Bei 20 Patienten (6%) wurde bei diesem Eingriff die Probe – Entnahme auf einen therapeutischen Eingriff erweitert.

Nach der Tumorgroße (vermutete Ausdehnung nach Diagnostik) verteilen sich die diagnostischen Maßnahmen wie folgt:

Tabelle 7

Diagnostik	Tis	T1	T1a	T1b	T2	T3	T4	Tx
Tracheobronchoskopie	30 %	54,5 %	23,7 %	46,2 %	50,5 %	58,9 %	50 %	24 %
Ösophagoskopie	20 %	59,1 %	27,1 %	38,5 %	53,7 %	65,8 %	63,9 %	28 %
Hypopharyngoskopie	40 %	68,2 %	27,1 %	38,5 %	57,9 %	65,8 %	55,6 %	32 %
Oropharyngoskopie	20 %	50 %	16,9 %	23,1 %	45,3 %	54,8 %	47,2 %	36 %
Nasopharyngoskopie	20 %	36,4 %	10,2 %	23,1 %	37,9 %	37 %	25 %	12 %
MLS + Biopsie	90 %	90,9 %	93,2 %	100 %	93,7 %	94,5 %	86,1 %	88 %
MLS erweitert	20 %	9,1 %	3,4 %	0 %	5,3 %	5,5 %	11,1 %	4 %

MLS = Mikrolaryngoskopie

2.3 Nachweis synchroner maligner Zweittumoren

In insgesamt 9 Fällen wurde durch die Panendoskopie ein maligner synchroner Zweittumor nachgewiesen. In 4 Fällen lag ein Oropharynx – Karzinom vor, 2 Patienten waren gleichzeitig an einem Bronchialkarzinom erkrankt. Bei einem Patienten handelte es sich um das Rezidiv eines zuvor aufgetretenen Plattenepithelkarzinoms der Nase. In einem Fall wurde ein Plattenepithelkarzinom der Trachea diagnostiziert. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Drittkarzinom gefunden. In diesem Fall handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom der Trachea und ein Oropharynxkarzinom.

2.4 Tumorstadien nach TNM – System

Im folgenden werden die Tumorstadien zunächst getrennt nach T = lokale Tumorausdehnung, N = regionaler Lymphknotenbefall und M = Metastasierungsgrad aufgelistet.

An dieser Stelle sei auf das spezielle Kapitel (8) im Hinblick auf den Vergleich zwischen supraglottischen und glottischen Tumoren hingewiesen.

Legende:

Tis	= präinvasives Karzinom
T1	= Supraglottisches Karzinom mit lokaler Begrenzung auf die Supraglottis
T1a	= Glottisches Karzinom, auf eine Stimmlippe begrenzt, Stimmlippen frei beweglich
T1b	= Glottisches Karzinom, auf beide Stimmlippen begrenzt, Stimmlippen frei beweglich
T2	= Ausbreitung auf benachbarte Larynxregionen Bei Glottiskarzinomen: Stimmlippenbeweglichkeit eingeschränkt
T3	= Stimmlippenfixation
T4	= Ausdehnung jenseits des Larynx
Tx	= Keine Aussage zur Ausdehnung des Tumors möglich
N0	= Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	= Solitärer ipsilateraler Lymphknoten < 3 cm
N2	= solitärer ipsilateraler Lymphknoten > 3 cm bis multiple bilaterale / kontralaterale Lymphknoten < 6 cm
N3	= Lymphknoten > 6 cm
M0	= keine Fernmetastasen
M1	= Fernmetastasen

2.4.1 Einfache Verteilung

Tumorstadium nach Diagnostik (TNM – Stadium)

Tabelle 8

TNM – Stadium	Anzahl der Fälle	Prozentwert
Tis	12	3,6 %
T1*	23	6,9 %
T1a	63	18,9 %
T1b	12	3,6 %
T2	108	32,4 %
T3	76	22,8 %
T4	39	11,7 %
Gesamt	333	100,0 %

* nur supraglottische Karzinome

N0	233	70,0 %
N1	25	7,5 %
N2	37	11,1 %
N3	2	0,6 %
Nx	36	10,8 %
Gesamt	333	100,0 %

M0	199	59,8 %
M1	5	1,5 %
Mx	129	38,7 %
Gesamt	333	100,0 %

Tumorstadium nach Behandlung (pTNM – Stadium)

Tabelle 9

pTNM – Stadium	Anzahl der Fälle	Prozentwert
Tis	13	3,9 %
T1*	17	5,1 %
T1a	61	18,3 %
T1b	13	3,9 %
T2	102	30,6 %
T3	79	23,7 %
T4	48	14,4 %
Gesamt	333	100,0 %

* nur supraglottische Karzinome

N0	263	79,0 %
N1	17	5,1 %
N2	48	14,4 %
N3	5	1,5 %
Gesamt	333	100,0 %

M0	321	96,4 %
M1	8	2,4 %
Mx	4	1,2 %
Gesamt	333	100,0 %

2.4.2 Zusammenhängende Verteilung nach TNM

Tumorstadien nach Diagnostik (TNM)

Tabelle 10

M	N0	N1	N2	N3	Nx	Gesamt
M0						
Tis	11					11
T1	7	1	1		1	10
T1a	59					59
T1b	10				1	11
T2	60	1	3	1		65
T3	23	2	6			31
T4	6	2	4			12
Gesamt	176	6	14	1	2	199
M1						
T1			1			1
T2			1			1
T3			1			1
T4	1		1			2
Gesamt	1		4			5
Mx						
Tis	1					1
T1	6	1	3		2	12
T1a	2				2	4
T1b	1					1
T2	21	5	3	1	12	42
T3	19	5	7		13	44
T4	6	8	6		5	25
Gesamt	56	19	19	1	34	129

Tumorstadien nach Behandlung (pTNM)

Tabelle 11

M	N0	N1	N2	N3	Gesamt
M0					
Tis	13				13
T1	13		2	1	16
T1a	61				61
T1b	13				13
T2	87	3	9	2	101
T3	54	6	17		77
T4	19	7	13	1	40
Gesamt	260	16	41	4	321
M1					
T1			1		1
T3			2		2
T4	3		1	1	5
Gesamt	3		4	1	8
Mx					
T2			1		1
T4		1	2		3
Gesamt		1	3		4

Tumorstadium nach Behandlung - T

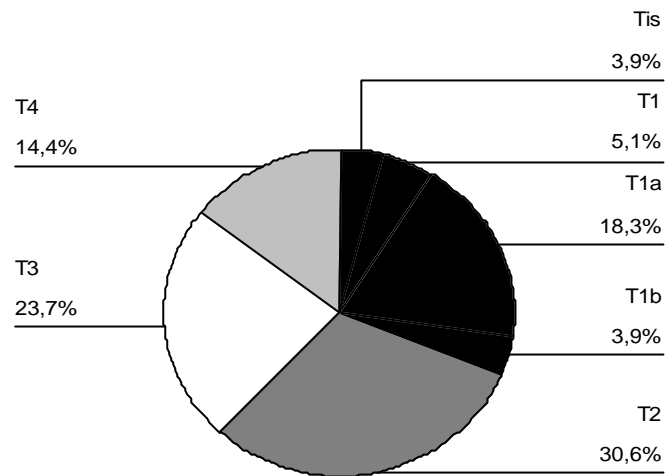


Abb. 11a

Tumorstadium nach Behandlung - N

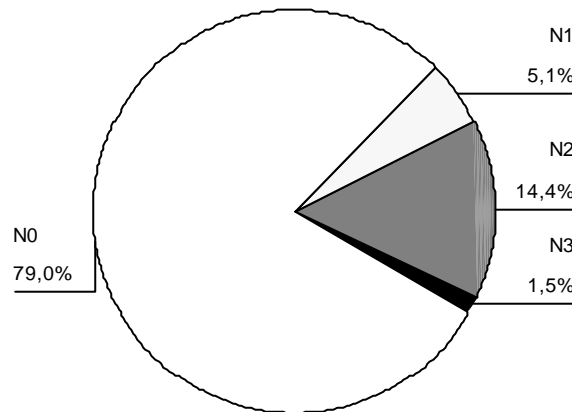


Abb. 11b

Tumorstadium nach Behandlung - M

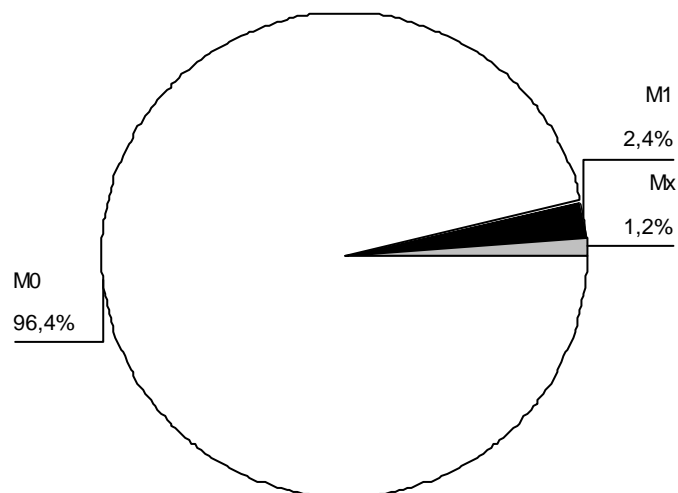


Abb. 11c

2.5 Tumorstadien I – IV

Tabelle 12

Tumorstadium	pTNM	Anzahl der Fälle	Prozentzahl
I	TisN0M0 (N = 13) T1N0M0 (N = 13) T1aN0M0 (N = 61) T1bN0M0 (N = 12)	99	29,7 %
II	T2N0M0 (N = 87)	87	26,2 %
III	T1aN1M0 (N = 1) T2N1M0 (N = 3) T3N0M0 (N = 54) T3N1M0 (N = 6)	64	19,2 %
IV	T1N2M0 (N = 2) T1N3M0 (N = 1) T2N2M0 (N = 9) T2N3M0 (N = 2) T3N2M0 (N = 17) T4N0M0 (N = 19) T4N1M0 (N = 7) T4N2M0 (N = 13) T4N3M0 (N = 1) T1N2M1 (N = 1) T3N2M1 (N = 2) T4N0M1 (N = 3) T4N2M1 (N = 1) T4N3M1 (N = 1) T2N2Mx (N = 1) T4N1Mx (N = 1) T4N2Mx (N = 2)	83	24,9 %

Tumorstadium I-IV

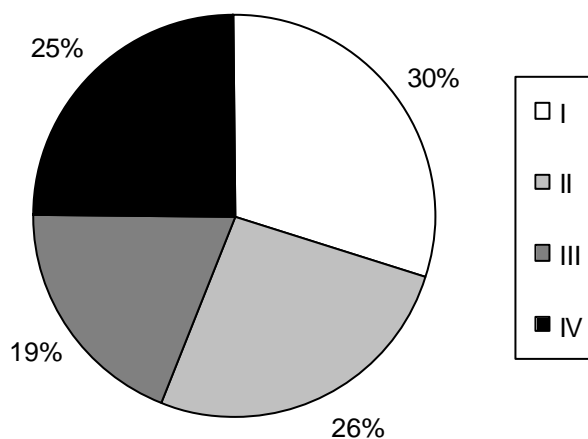


Abb. 12

2.6 Histologie

2.6.1 G – Stadium

Bezüglich des Tumor – Gradings wurde nach den Richtlinien der UICC unterschieden:

G1: gut differenzierter Tumor

G2 : mäßig differenzierter Tumor

G3: schlecht differenzierter Tumor

G4 : undifferenzierter Tumor

Gx : Differenzierungsgrad nicht bestimmbar

12,3 % der Tumoren waren gut differenziert (G1), 32,7 % mäßig differenziert (G2), 17,7 % schlecht differenziert (G3) und 0,9 % undifferenziert (G4).

In 36,3 % der Fälle konnte der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden (Gx).

2.6.2 R – Status

Bei der histologischen Beurteilung der Schnittränder bei Resektion des Primärtumors wurde unterschieden:

R0 : mikroskopisch im Gesunden entfernt

R1: makroskopisch im Gesunden entfernt, mikroskopisch noch Tumor verblieben

R2: makroskopisch nicht im Gesunden entfernt

Bei 272 Patienten wurde der Primärtumor reseziert oder teilreseziert.

Bei den übrigen 4 operierten Patienten handelte es sich um Tracheotomien oder eine alleinige Salvage – Neck dissection.

Im Falle einer R1 – Resektion laut Schnellschnitt – Histologie, wurde im betroffenen Bereich eine Nachresektion vorgenommen.

Tabelle 13

R – Status	Anzahl der Fälle	Prozentwert
R0	252	92,6 %
R1	16	5,9 %
R2	4	1,5 %
Gesamt	272	100,0 %

2.6.3 Karzinomtyp

Histologisch wurden folgende Karzinomtypen festgestellt:

Tabelle 14

Karzinomtyp	Anzahl der Fälle	Prozentwert
Plattenepithelkarzinom	322	96,7 %
Verruköses Karzinom	8	2,4 %
Adenoidzystisches Karzinom	1	0,3 %
Adenosquamöses Karzinom	1	0,3 %
Adenokarzinom	1	0,3 %
Gesamt	333	100,0 %

3. Therapie

Bei den Therapiekonzepten unterschieden wir:

Operation

Operation mit lokaler Nachbestrahlung

Primäre Strahlentherapie

Radiochemotherapie

3.1 Operation

Insgesamt wurden 275 Patienten (82,6 %) operiert. Eine alleinige Operation erfolgte in 170 Fällen (51,1 %). In 105 Fällen wurde der Befund postoperativ nachbestrahlt.

Es wurden folgende Operationsverfahren angewendet:

3.1.1 Chordektomie

Insgesamt wurden 69 Chordektomien mit dem CO₂ – Laser durchgeführt (25,1 % aller Operationen).

In 24 Fällen wurde die in der Einleitung beschriebene OP – Technik erweitert (tumorbedingt bzw. wegen synchroner Zweittumoren).

In 8 Fällen wurde eine zusätzliche Resektion der vorderen Kommissur vorgenommen, in 5 Fällen wurde der Sinus Morgagni, in weiteren 5 Fällen das Arytaenoid reseziert. Bei einer Chordektomie wurde ein Taschenband mitreseziert, in einem Fall erfolgte eine Nachresektion in der subglottischen Region.

In einem weiteren Fall wurde wegen eines synchronen Zweittumors des Oropharynx der Zungengrund teilreseziert.

3.1.2 Frontolaterale Kehlkopfteilresektion nach Le – Roux – Robert

Die frontolaterale Teilresektion erfolgte in insgesamt 41 Fällen (14,9 %).

3.1.3 Vertikale Kehlkopfteilresektion

Dieses Operationsverfahren wurde in 20 Fällen (7,3 %) eingesetzt.

Hierbei wurden in 6 Fällen die üblichen Resektionsgrenzen erweitert.

In einem Fall wurde die vordere Kommissur vollständig reseziert, in 3 Fällen wurde ein Taschenband zusätzlich abgetragen. Der Sinus Morgagni wurde in einem Fall mitreseziert, bei einem Patienten erfolgte eine zusätzliche Weichteilauflösung bis tief subglottisch.

3.1.4 Horizontale Kehlkopfteilresektion

Die horizontale Teilresektion erfolgte in 17 Fällen (6,2 % aller Operationen). In 7 Fällen wurde transoral und mit Hilfe des CO₂ – Lasers vorgegangen. Bei 10 Patienten wurde die Methode nach Alonso angewendet.

Die Resektionsgrenzen wurden in einem Fall geändert. Es handelte sich hierbei um eine zusätzliche Teilresektion des Zungengrundes.

3.1.5 Laryngektomie

114 Patienten wurden laryngektomiert (41,5 % aller Operationen).

In 22 Fällen mussten die Resektionsgrenzen erweitert werden, indem bei 13 Patienten ein Teil, bei 3 Patienten die Gesamtheit der Schilddrüse mit entfernt wurde, und in 6 Fällen ein Teil des Zungengrundes mit reseziert wurde.

3.1.6 Palliative Eingriffe

In 14 Fällen (5,1 %) wurde ein palliatives Operationsverfahren angewendet.

Die Indikation für einen solchen Eingriff wurde aufgrund der Ausbreitung des Tumors oder des Allgemeinzustandes des Patienten gestellt.

Bei 2 Patienten wurde der Tumor entfernt, 8 Patienten wurden einer palliativen Tumorabtragung unterzogen. 2 Patienten erhielten eine Salvage – Neck dissection nach Strahlentherapie.

In 2 Fällen erfolgte eine Tracheotomie ohne weitere operative Maßnahmen.

Die nachfolgende Tabelle soll die einzelnen Operationsverfahren in Abhängigkeit vom Tumorstadium verdeutlichen:

Operationsverfahren nach Tumorstadium

Tabelle 15

OP - Verfahren	Tis	T1 *	T1a	T1b	T2	T3	T4	Gesamtzahl OP-Verfahren
Chordektomie	7	1	50	1	10			69
Frontolaterale Teilresektion	3		7	2	27	2		41
Vertikale Teilresektion			5	1	11	3		20
Horizontale Teilresektion	1	7			8	1		17
Laryngektomie		6			30	54	24	114
Palliativeingriff		5			3	2	4	14
Gesamt	11	19	62	4	89	62	28	275

* bei den T1 – Karzinomen handelt es sich grundsätzlich um supraglottische Karzinome.

3.1.7 Neck dissection

Insgesamt wurde in 149 Fällen eine Neck Dissection durchgeführt. Hierbei handelt es sich um 44,7 % des gesamten Patientenkollektivs und 54,2 % der operierten Patienten. Je nach Lage des Tumors wurden folgende Verfahren angewendet:

Tabelle 16

Neck dissection	Anzahl der Fälle	Tumorgröße		Tumor rechts	Tumor links	Tumor beidseits
Modifiziert radikal beidseits	17	pT2	7	7	4	6
		pT3	5			
		pT4	5			
Funktionell beidseits	84	pT1	6	19	34	31
		pT2	23			
		pT3	36			
		pT4	19			
		pT3	2			
Modifiziert radikal links + funktionell rechts	11	pT2	2	2	6	3
		pT3	6			
		pT4	3			
Modifiziert radikal rechts + funktionell links	13	pT2	4	2	3	8
		pT3	5			
		pT4	4			
Modifiziert radikal einseitig links	3	pT2	1	0	2	1
		pT3	2			
Funktionell einseitig links	7	pT2	3	1	5	1
		pT3	3			
		pT4	1			
Modifiziert radikal einseitig rechts	3	pT1	1	2	0	1
		pT3	1			
		pT4	1			
Funktionell einseitig rechts	11	pT1a	1	10	0	1
		pT2	7			
		pT3	3			

3.1.8 Einsatz des CO2 – Lasers

104 (37,7 %) der 275 operierten Patienten wurden mit Hilfe des CO2 – Lasers behandelt. Bezüglich der Tumorstadien, bzw. der Operationsverfahren ergab sich folgende Verteilung:

Einsatz des CO2 – Lasers nach Tumorstadien

Tabelle 17

T – Klassifikation	Anzahl der Fälle	Prozentwert
Tis	6	5,8 %
T1	11	10,7 %
T1a	46	44,7 %
T1b	2	1,9 %
T2	31	30,1 %
T3	6	5,8 %
T4	1	1,0 %
Gesamt	104	100,0 %

Einsatz des CO2 - Lasers nach Tumorstadium

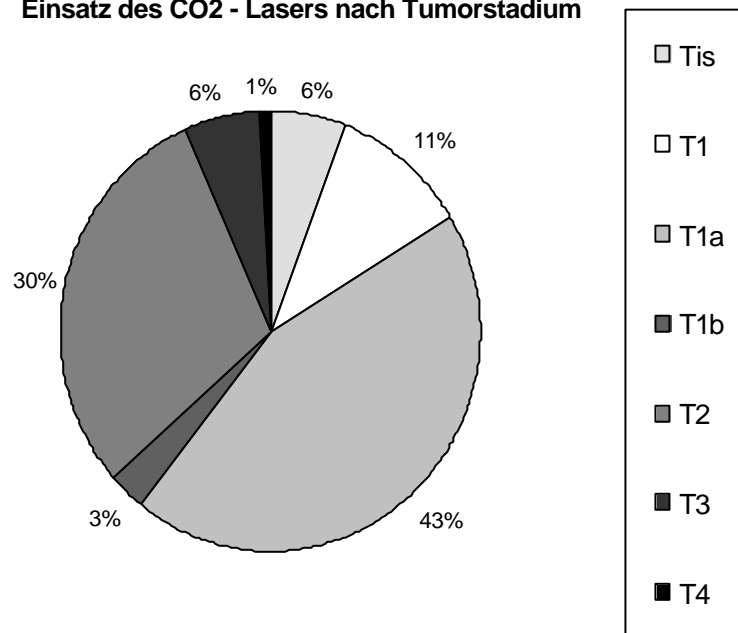


Abb. 13

Einsatz des CO2 – Lasers nach Operationstyp

Tabelle 18

Operationstyp	Anzahl der Fälle	Prozentwert
Chordektomie	54	52,4 %
Frontolaterale Teilresektion	14	13,6 %
Vertikale Teilresektion	19	18,4 %
Horizontale Teilresektion	7	6,8 %
Palliativeingriffe	8	8,8 %
Gesamt	103	100 %

Einsatz des CO2 - Lasers nach Operationstyp

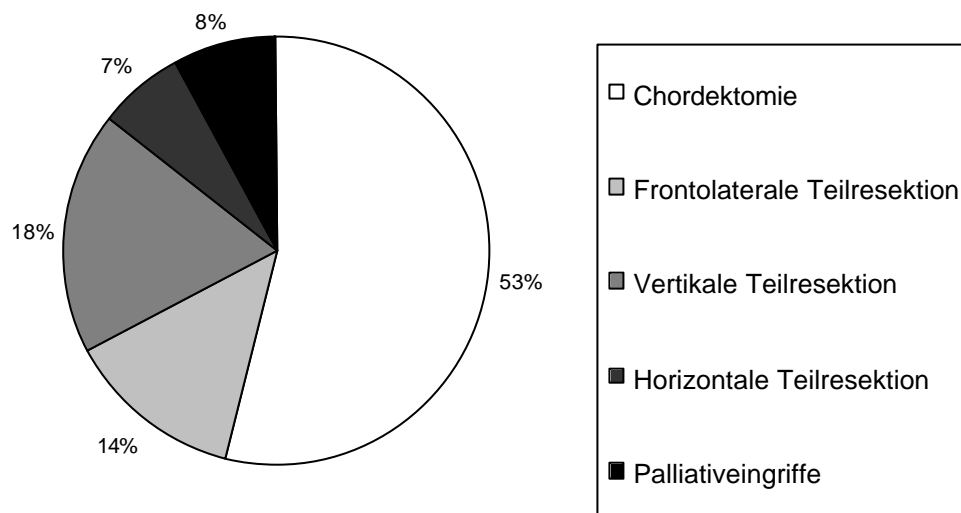


Abb. 14

3.1.9 Tracheotomie

Hier sind die Patienten berücksichtigt, welche operativ behandelt wurden – mit Ausnahme der Laryngektomien. Von diesen 162 Patienten wurden 52 (32,1 %) tracheotomiert. Zwei dieser Tracheostomata blieben nach der Operation erhalten, die übrigen wurden nur passager angelegt.

3.1.10 Chirurgische Stimmrehabilitation

Um die Stimmfunktion nach einer Teilresektion oder Totalexstirpation des Kehlkopfes wieder herzustellen wurde bei insgesamt 56 Patienten aller operierten Fälle eine operative Maßnahme zur Stimmrehabilitation durchgeführt. Diese erfolgte bei 50 Patienten während des Primäreingriffes, in 6 Fällen erst postoperativ. In bezug auf die Operationsverfahren wurden die intraoperativen Stimmrehabilitationen in 51 Fällen bei einer Laryngektomie vorgenommen. Hierbei wurde (ab 1993) eine Provox – Stimmprothese eingesetzt. Bei extralaryngealen frontolateralen Teilresektionen gehört die stimmerhaltende Fixation der Reststimmlippe zum Eingriff. Die postoperativen Stimmrehabilitationen erfolgten in 3 Fällen nach einer vertikalen Teilresektion, in jeweils einem Fall nach einer frontolateralen Teilresektion bzw. nach einer Laryngektomie. Demnach wurde bei der Hälfte aller Laryngektomien eine Stimmrehabilitation mittels Stimmprothese (Provox®) durchgeführt, bei 12 von 41 frontolateralen Teilresektionen und bei 3 von 20 vertikalen Teilresektionen.

3.1.11 Sondenentfernung

150 Patienten erhielten nach der Operation eine passagere Magensonde. Der Zeitraum zwischen Operation und Entfernung der Sonde betrug im Mittel 8,9 Tage (Median: 9 Tage). Die Angaben schwankten zwischen 0 und 38 Tagen.

3.2 Operation mit lokaler Nachbestrahlung

Insgesamt wurden 105 (31.5 %) Patienten operiert und nachbestrahlt. Die folgende Tabelle verdeutlicht die Anzahl der nach diesem Konzept behandelten Patienten im Hinblick auf die Verteilung der Tumorstadien bzw. des Lymphknotenstatus.

Tabelle 19

Tumorstadium	Anzahl der Fälle mit dem Therapiekonzept: Operation + Nachbestrahlung
pT1	7
pT2	27
pT3	44
pT4	27

pN0	59
pN1	11
pN2	30
pN3	5

3.3 Primäre Strahlentherapie

50 Patienten (15,0 %) wurden einer primären Strahlentherapie zugeführt.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung dieses Therapiekonzeptes bezogen auf die Verteilung der Tumorstadien.

Tabelle 20

Tumorstadium	Anzahl der Fälle mit dem Therapiekonzept: Primäre Strahlentherapie
pTis	1
pT1	2
pT1a	2
pT1b	10
pT2	16
pT3	10
pT4	9

Im Fall des Patienten mit dem Tumorstadium pTis wurde die primäre Radiatio wegen eines synchronen Zweitkarzinoms durchgeführt.

In den Fällen mit dem Tumorstadium pT1 bzw. pT1a wurde die Radiatio auf Wunsch des Patienten bzw. aufgrund des Allgemeinzustandes durchgeführt.

Bei 5 Patienten musste vor Therapiebeginn eine (Not -) Tracheotomie durchgeführt werden.

3.4 Radiochemotherapie

Insgesamt wurde bei 8 Patienten (2,4 %) eine primäre Radiochemotherapie eingeleitet.

Hierbei war 1 Patient im Tumorstadium T2, 4 Patienten im Stadium T3. 3 Patienten hatten einen T4 – Tumor. Bei 2 Patienten wurde eine zusätzliche (Not -) Tracheotomie durchgeführt.

Die Indikation zur Radiochemotherapie wurde aus folgenden Gründen gestellt:

Tabelle 21

Indikation	Anzahl der Fälle
Synchrones Zweitkarzinom	1
2 – Etagen – Tumor	1
Tumorausdehnung	3
Wunsch des Patienten	2
Allgemeinzustand des Patienten	1
Gesamt	8

Übersicht der Therapiekonzepte

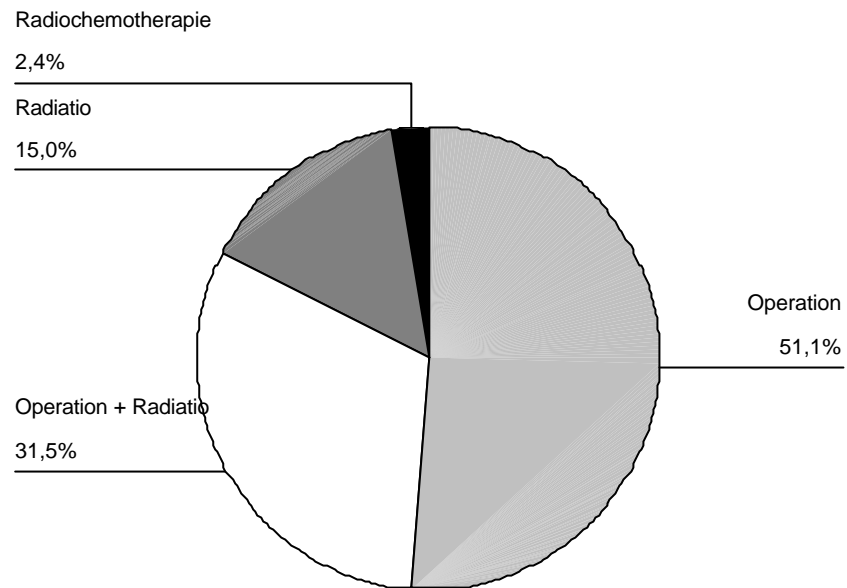


Abb. 15

Übersichtstabelle der Therapiekonzepte nach Tumorstadium

Tabelle 22

Tumor-Stadium	Operation	Operation + Radiatio	Radiatio	Radiochemo – Therapie	Gesamt
pTis	12 92,3 %		1 7,7 %		13 100 %
pT1	8 47,1 %	7 41,2 % N0 = 4 N2 = 2 N3 = 1	2 11,8 %		17 100 %
pT1a	59 96,7 %		2 3,3 %		61 100 %
pT1b	3 23,1 %		10 76,9 %		13 100 %
pT2	58 56,9 %	27 26,5 % N0 = 19 N2 = 6 N3 = 2	16 15,7 %	1 1 %	102 100 %
pT3	22 27,8 %	44 55,7 % N0 = 27 N1 = 4 N2 = 13	10 12,7 %	3 3,8 %	79 100 %
pT4	8 16,7 %	27 56,3 % N0 = 9 N1 = 7 N2 = 9 N3 = 2	9 18,8 %	4 8,3 %	48 100 %
Gesamt	170 51,1 %	105 31,5 %	50 15,0 %	8 2,4 %	333 100 %

3.5 Allgemeine Zusatzinformationen zur Therapie

3.5.1 Zeitraum zwischen Mikrolaryngoskopie und Therapiebeginn

Hier wurden zwei Kategorien unterschieden. In die erste Kategorie wurden alle Patienten eingeteilt, deren Therapiebeginn innerhalb von 30 Tagen nach der apparativen Tumor - diagnostik lag. Insgesamt gehörten 85,6 % der Fälle in diese Kategorie.

Die zweite Kategorie umfasste alle Patienten, deren Therapiebeginn nicht innerhalb der ersten 30 Tage nach der Mikrolaryngoskopie lag. Diese Kategorie traf auf 7,5 % der Patienten zu.

In 23 Fällen (6,9 %) ging der gesuchte Zeitraum nicht aus den Akten hervor.

Ursachen für eine Verzögerung über 30 Tage nach Diagnosestellung waren unter anderem die Entscheidung für eine primäre Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie, Schwierigkeiten der Patienten, sich für eine Therapiemöglichkeit zu entscheiden (Bedenkzeit), sowie der Allgemeinzustand einzelner Patienten. Bezogen auf den Allgemeinzustand handelte es sich vor allem um den kardiopulmonalen Zustand des Patienten.

3.5.2 Therapieänderungen

In 13 Fällen wurde das Therapiekonzept auf Wunsch des Patienten geändert. Es handelte sich hierbei entweder um eine Teilresektion anstelle einer Laryngektomie, oder um eine Radiatio, die der Operation vorgezogen wurde.

3.5.3 Operationsbedingte Komplikationen

In insgesamt 39 Fällen (12,3 % aller operierten Patienten) kam es zu operativ bedingten Komplikationen. In 8 Fällen handelte es sich um eine Nachblutung, bei 11 Patienten entwickelte sich eine Wundfistel. 20 Patienten erkrankten postoperativ an einer Wundinfektion. Die therapeutischen Schritte im Falle einer operativ bedingten Komplikation waren in 12 Fällen rein operativ, in 24 Fällen rein konservativ. In 3 Fällen wurden die Komplikationen sowohl operativ als auch konservativ angegangen.

4. Verlauf

Der Therapiebeginn bezog sich immer auf den Operationstermin oder den ersten Vorstellungstermin für eines der anderen Therapieverfahren.

Bei den Angaben bezüglich Stimmqualität, Schmerzen, Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Gewichtsverhalten, Zustand des Tracheostomas, Schluckbeschwerden, subjektivem Wohlbefinden, Synechiebildung und Komplikationen handelt es sich stets um dokumentierte subjektive Äußerungen des Patienten bzw. sich bei den Untersuchungen abzeichnende Tendenzen.

4.1 Stimmqualität

Tabelle 23

Stimmqualität	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Gut	116	92	76	55	44
Schlecht	108	67	47	30	18
Keine Angabe	108	100	69	61	56

4.2 Schmerzen

Tabelle 24

Schmerzen	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Ja	52	21	12	7	6
Nein	264	203	146	105	77
Keine Angabe	16	35	34	34	35

4.3 Allgemeinzustand

Tabelle 25

Allgemeinzustand	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Gut	244	176	130	90	70
Mäßig	19	13	5	6	2
Schlecht	27	10	6	4	2
Keine Angaben	42	60	51	43	44

4.4 Ernährungszustand

Tabelle 26

Ernährungszustand	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Gut	252	182	133	92	73
Mäßig	11	9	3	3	0
Schlecht	27	10	3	4	2
Keine Angaben	42	58	53	47	43

4.5 Gewichtsverhalten

Tabelle 27

Gewicht	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Stabil	239	174	125	92	70
Abnahme	31	13	4	4	3
Zunahme	21	17	12	4	4
Keine Angaben	41	55	51	45	41

4.6 Tracheostoma

Es wurden hierbei nur solche Patienten näher beschrieben, die primär nicht laryngektomiert worden waren.

Tabelle 28

Tracheostoma	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr
Anzahl (ohne LE)	49	44	37	32	30

4.7 Schluckbeschwerden

Tabelle 29

Schluckbeschwerden	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Ja	41	17	8	5	2
Nein	276	205	148	107	79
Keine Angaben	15	37	36	34	37

4.8 Subjektives Wohlbefinden

Tabelle 30

Subjektives Wohlbefinden	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Ja	171	138	103	67	56
Nein	31	17	8	9	3
Keine Angabe	130	104	81	70	59

4.9 Synechiebildung im Bereich der vorderen Kommissur

Tabelle 31

Synechien	1. Jahr (N = 332)	2. Jahr (N = 259)	3. Jahr (N = 192)	4. Jahr (N = 146)	5. Jahr (N = 118)
Anzahl gesamt	23	7	5	3	1
Z.n. Chordektomie	5	1	1		
Z.n. frontolateraler TR	14	6	4	3	1
Z.n. vertikaler TR	3				
Z.n. Strahlentherapie	1				

4.10 Spätfolgen der Therapie

Als Spätfolgen wurden alle Befunde angesehen, die 6 Wochen nach Therapie und später auftraten. Im ersten Jahr nach der Therapie traten bei 116 Patienten (34,8 %) Spätfolgen auf, im zweiten Jahr in 32 Fällen (9,6 %). Im dritten Jahr handelte es sich um 12, im vierten und fünften Jahr jeweils um 9 Fälle. In den meisten Fällen (28,5 %) lag eine Granulombildung im Bereich des Kehlkopfes (vor allem der Stimmbänder) vor. Hier zeigte sich, dass eine späte Granulombildung bei operativem Vorgehen mit dem CO₂ – Laser nicht vermehrt auftrat. 25 Patienten (15,8 %) litten unter einem Lymphödem im Kopf – Hals – Bereich. In 12 Fällen (7,5 %) kam es zu einer Tracheitis.

5. Rezidive

In insgesamt 55 Fällen (16,5 %) kam es nach der Therapie zu einem Rezidiv des Tumors. Hierbei hatten 44 Patienten ein Rezidiv, in 9 Fällen kam es zu zwei Rezidiven, 2 Patienten erlebten 3 Rezidive.

5.1 Zeitliches Auftreten

Das erste Rezidiv trat bei den betroffenen Patienten im Mittel nach 11,3 Monaten auf (Median: 7 Monate). Der kürzeste Zeitraum betrug zwei Monate, der längste 48 Monate.

Das zweite Rezidiv trat im Schnitt nach 9,6 Monaten auf (Median: 5 Monate). Hier lag der kürzeste Zeitraum ebenfalls bei zwei Monaten, der längste Zeitraum betrug 24 Monate.

Bei den Patienten mit insgesamt 3 Rezidiven trat eines nach 7 Monaten auf, bei dem anderen Patienten kam es nach 22 Monaten zum Wiederauftreten des Tumors.

Bei den Zeitangaben bezüglich der Patienten mit mehr als einem Rezidiv ist jeweils der Zeitraum zwischen dem letzten und dem neu aufgetretenen Rezidiv gemeint.

5.2 Lokalisation

Die Lokalisation der Rezidive wurde in die Kategorien „Laryngeal“, „Extralaryngeal“ und „Halslymphknotenrezidive“ eingeteilt.

Demnach waren 36 Erstrezidive laryngeal lokalisiert (10 supraglottisch, 24 glottisch, 1 subglottisch und 1 transglottisch). 13 Erstrezidive traten extralaryngeal auf.

Hierbei fanden sich 3 Rezidive am Zungengrund, 10 lagen im Bereich des Tracheostomas oder der tracheoösophagealen Fistel. Es wurden 6 Halslymphknotenrezidive festgestellt.

Bei den Patienten mit zwei Rezidiven waren 4 Rezidive laryngeal (1 supraglottisch, 3 glottisch), 3 Zweitrezidive lagen extralaryngeal (2 im Bereich des Tracheostomas, eines im Bereich des Zungengrundes). Bei einem Patienten fanden sich keine Angaben bezüglich der genauen Lokalisation des Zweitrezidivs.

Bei den Drittrezidiven handelte es sich in einem Fall um ein laryngeales (glottisches) Drittrezidiv, bei dem anderen Patienten lag das Rezidiv im Bereich des Tracheostomas.

5.3 Therapieansatz

Es wurde grundsätzlich zwischen kurativen und palliativen Therapieansätzen unterschieden.

Dieser war bei den Erstrezidiven in 31 Fällen kurativ, in 23 Fällen palliativer Art. In einem Fall fanden sich keinerlei Angaben. Die Zweitrezidive wurden in einem Fall kurativ, in 9 Fällen palliativ behandelt. In einem Fall existieren keine Angaben.

Bei den Drittrezidiven wurde nur palliativ vorgegangen.

5.4 Therapieformen

5.4.1 Erstrezidive:

Tabelle 32

Therapieform	Anzahl der Fälle
Symptomatisch (Schmerztherapie etc.)	7
Nottracheotomie	1
Salvage - Neck dissection	1
Teilresektionen	15
Laryngektomie (ggf. + Neck dissection)	17
Strahlentherapie	8
Chemotherapie	4
Radiochemotherapie	2

In 12 Fällen der operativen Therapien wurde eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt.

5.4.2 Zweitrezidive

Tabelle 33

Therapieform	Anzahl der Fälle
Symptomatisch (Schmerztherapie, etc.)	3
Teilresektion	2
Laryngektomie + Neck dissection	1
Strahlentherapie	1
Chemotherapie	4

In 3 Fällen der operativen Therapien wurde eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt.

5.4.3 Drittrezidive

Tabelle 34

Therapieform	Anzahl der Fälle
Symptomatisch	1
Not - Tracheotomie	1

Im Fall der Not – Tracheotomie wurde eine zusätzliche Bestrahlung durchgeführt.

5.5 Faktor Primärtherapie

Die Rezidiv – Fälle wurden im Hinblick auf die Primärtherapie und gesondert im Hinblick auf die primär operativ behandelten Primärtumoren verglichen.

Demnach waren 26 der Rezidiv - Fälle (47,3 %) einer alleinigen Operation ohne Nachbestrahlung zugeführt worden. In 15 Fällen (27,3 %) wurde das Therapiekonzept „Operation mit postoperativer Bestrahlung“ verwendet. 12 Rezidivpatienten (21,8 %) waren initial der primären Strahlentherapie zugeführt worden. In 2 Fällen bestand die Therapie des Primärtumors in einer Radiochemotherapie.

Die Unterschiede in Bezug auf die Primärtherapie erwiesen sich als nicht signifikant ($p = 0,390$).

5.6 Faktor Tumorlokalisation / Tumorstadium

Im folgenden werden die Rezidivfälle im Hinblick auf die Lokalisation und die Größe des Primärtumors verglichen:

5.6.1 Supraglottisch (N = 17)

Tabelle 35

Tumorgröße	Anzahl der Fälle
T1	3
T2	3
T3	6
T4	5

5.6.2 Glottisch (N = 25)

Tabelle 36

Tumorgröße	Anzahl der Fälle
Tis	3
T1a	6
T1b	4
T2	10
T3	2

5.6.3 Subglottisch (N = 5)

Tabelle 37

Tumorgröße	Anzahl der Fälle
T2	2
T3	2
T4	1

5.6.4 Transglottisch (N = 8)

Tabelle 38

Tumorgröße	Anzahl der Fälle
T2	1
T3	3
T4	4

5.7 Rezidivrate nach Tumorstadien I – IV

Tabelle 39

Stadium	Anzahl der Fälle	Prozentzahl
I	16 (N = 99)	16,2 %
II	12 (N = 87)	13,8 %
III	11 (N = 64)	17,2 %
IV	16 (N = 83)	19,3 %

5.8 Faktor Operationsverfahren

Die Rezidivfälle, in denen der Primärtumor chirurgisch behandelt wurde, sollten im Hinblick auf das jeweilige Operationsverfahren und den Einsatz des CO₂ – Lasers verglichen werden. Hierbei ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 40

Operationsverfahren	mit Laser	ohne Laser	gesamt
Chordektomie	5	5	10
Frontolaterale Teilresektion	1	4	5
Vertikale Teilresektion	4	0	4
Horizontale Teilresektion	0	2	2
Laryngektomie	0	17	17
Palliativeingriffe	2	2	4

5.9 Faktor Vordere Kommissur (Glottische Primärtumoren; N = 25)

Die Rezidiv – Fälle wurden im Hinblick auf die Beziehung des Primärtumors zur vorderen Kommissur verglichen.

Bei der Lokalisation des Primärtumors war in 12 Fällen (48 %) die vordere Kommissur mit betroffen, in 13 Fällen (52 %) war sie tumorfrei (Signifikanzprüfung: $p = 0,375$).

Der Anteil an Rezidiven im Hinblick auf alle glottischen Karzinome mit Befall der vorderen Kommissur betrug 17, 39 % ($p = 0,118$)

5.10 Faktor Neck dissection

Es wurde die Häufigkeit der Eingriffe mit Neck dissection bei allen Rezidivpatienten berechnet, deren Primärtumoren operiert wurden (N = 41). Es wurde bei 22 Patienten eine Neck dissection durchgeführt (53,7 %). Im Vergleich zum Anteil operierter Rezidivpatienten ohne Durchführung einer Neck dissection zeigte sich keinerlei Signifikanz ($p = 1,0$).

5.11 Faktor Patientenalter

Der Altersdurchschnitt der Rezidivpatienten beträgt im Mittel 60,13 Jahre (Median: 60 Jahre). Der jüngste Patient mit Rezidiv war 40, der älteste Patient 82 Jahre alt. Demnach zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zum Gesamtkollektiv.

6. Zweitkarzinome

Insgesamt trat bei 23 Patienten (6,9 %) ein metachrones Zweitkarzinom auf. Hierbei handelt es sich um Tumoren, die erst nach Diagnose und Behandlung des Larynxkarzinoms festgestellt wurden. Ihre Anzahl liegt etwas über den synchronen Zweitkarzinomen, die gleichzeitig mit dem Larynxkarzinom entdeckt wurden (N = 9 - siehe Abschnitt „Nachweis synchroner maligner Zweittumoren“).

Der Zeitraum, in dem die Karzinome auftraten, schwankt zwischen 3 und 144 Monaten (Mittelwert: 40,65 / Median: 24).

6.1 Lokalisation

Hier ergab sich folgende Verteilung:

Tabelle 41

Lokalisation	Anzahl der Fälle
Glottis	2
Supraglottis	2
Hypopharynx	1
Oropharynx	5
Nasopharynx	3
Niere	1
Lunge	5
Ösophagus	3

In einem Fall konnte über die Lokalisation des Zweitkarzinoms keine Angabe gemacht werden.

6.2 TNM – Klassifikation

Für die Zweitkarzinome ergab sich folgende Verteilung

Tabelle 42

TNM – Klassifikation	Anzahl der Fälle
T1N0M0	1
T1NxMx	1
T1N0M1	1
T2N0M0	1
T3N0M0	3
T3N1M0	1
T3N1Mx	1
T3N2M0	1
T4N0M0	4
T4N3M1	1

Gesamtzahl der Fälle	23 *
----------------------	------

* In 8 Fällen ging die Tumorausdehnung nach TNM nicht aus den Akten hervor.

6.3 Histologie

Der Differenzierungsgrad wurde in einem Fall mit G1 = gut differenziert, in 4 Fällen mit G2 = mäßig differenziert und in 3 Fällen mit G3 = niedrig differenziert angegeben. In 15 Fällen konnten keine Angaben bezüglich des Differenzierungsgrades gemacht werden.

6.4 Therapie

Der Therapieansatz war in 9 Fällen kurativ, in 12 Fällen palliativ. Bei 10 Patienten wurde eine Operation durchgeführt, zwei von ihnen erhielten eine postoperative Bestrahlung. In 10 Fällen wurde eine primäre Strahlentherapie durchgeführt, 3 Patienten erhielten eine Radiochemotherapie. Bei 2 Patienten ging die Therapie nicht aus den Akten hervor.

7. Metastasen

Bei insgesamt 28 Patienten (8,4 %) traten in der Zeit nach Therapiebeginn Metastasen auf, davon hatten 21 Patienten eine Metastase, 6 Patienten zwei Metastasen, ein Patient 3 Metastasen.

7.1 Zeitliches Auftreten

Die erste Metastase trat bei allen Patienten im Durchschnitt nach 16,7 Monaten auf, der häufigst genannte Zeitraum lag bei 12 Monaten. Der Zeitpunkt des Auftretens war frühestens nach 2, spätestens nach 48 Monaten einzuordnen.

Trat eine zweite Metastase auf, so geschah dies im Mittel nach 9,5 Monaten (Median: 5,5 Monate). Der früheste Zeitpunkt des Auftretens lag bei einem Monat, der späteste 24 Monate nach der ersten Metastase.

Der Patient, welcher von 3 Metastasen betroffen war, erkrankte zum letzten Mal 5 Monate nach dem Auftreten der zweiten Metastase.

7.2 Lokalisation

Hier wurde zwischen Metastasen der Halslymphknoten und Fernmetastasen unterschieden.

Die erste Metastase war in 8 Fällen im Bereich der Halslymphknoten gelegen.

Bei den Fernmetastasen war in 3 Fällen das Skelett, in 2 Fällen die Haut, in 7 Fällen die Lunge, und in einem Fall die Leber betroffen.

Zweitmetastasen traten in einem Fall als Halslymphknotenmetastase, in 2 Fällen in der Lunge auf.

In jeweils einem Fall war das Skelett, die Haut oder die inguinalen Lymphknoten befallen.

Bei dem Patienten mit 3 Metastasen trat die dritte Metastase am Skelett auf.

7.3 Therapie

Es wurde zwischen einem kurativen und einem palliativen Therapieansatz unterschieden.

7.3.1 Erste Metastase (N = 28)

Tabelle 43

Therapieform	Therapieansatz	
	Kurativ	palliativ
Operation	6	3
Operation + Radiatio	2	1
Radiatio	0	8
Chemotherapie	0	2
Keine Angaben	0	3
Gesamt	8	17

In 3 Fällen konnten in Bezug auf die Therapie keine Daten erhoben werden.

7.3.2 Zweite Metastase (N = 7)

Tabelle 44

Therapieform	Therapieansatz	
	Kurativ	Palliativ
Radiatio	0	5
Chemotherapie	0	1
Keine Angaben	0	0

In einem Fall konnten in Bezug auf die Therapie keine Daten erhoben werden.

Der Patient, welcher an einer dritten Metastase erkrankte, erhielt eine palliative Radiatio.

8. Vergleich der supraglottischen mit den glottischen Tumoren

8.1 Vergleich im Hinblick auf das Geschlecht

Tabelle 45

Tumorklokalisation	Männer	Frauen
Supraglottisch (N = 101)	88,1 %	11,9 %
Glottisch (N = 180)	92,8 %	4,6 %

Der Vergleich im Hinblick auf das Geschlecht zwischen glottischen und supraglottischen Tumoren zeigte keinerlei Signifikanz ($p = 0,197$)

8.2 Vergleich im Hinblick auf die klinische Symptomatik (erste Beschwerden)

Tabelle 46

Erste Beschwerden	Supraglottische Tumoren (N = 101)	Glottische Tumoren (N = 180)
Heiserkeit	58 %	94 %
Dysphagie	43 %	10 %
Atembeschwerden	10 %	6 %
Andere	54 %	16 %

Im Hinblick auf die Unterschiede zwischen den Symptomen „Heiserkeit“ und „Dysphagie“ ergaben sich signifikante Unterschiede ($p = 0,000$).

8.3 Vergleich im Hinblick auf Noxen

Tabelle 47

Noxen	Tumorklokalisation			
	Supraglottisch (N = 101)		Glottisch (N = 180)	
Raucher	81	80,2 %	131	72,8 %
Raucher „Konsum eingestellt“	12	11,9 %	28	15,6 %
Nichtraucher	8	7,9 %	21	11,6 %
Alkoholkonsum	65	64,3 %	112	62,2 %
Alkohol „Konsum eingestellt“	2	1,9 %	8	4,4 %
Kein Alkoholkonsum	34	33,8 %	60	33,4 %

8.4 Vergleich im Hinblick auf die Tumorstadien (pTNM)

Tabelle 48

TNM – Klassifikation	Supraglottisch (N = 101)	Glottisch (N = 180)
Tis	1	12
T1	16	74
T2	24	69
T3	36	20
T4	24	5

N0	54	171
N1	7	6
N2	35	3
N3	5	0

M0	94	179
M1	4	1
Mx	3	0

8.5 Vergleich im Hinblick auf die Therapie

8.5.1 Therapiekonzepte

Tabelle 49

Lokalisation	Operation		OP + Radiatio		Strahlentherapie		Radiochemotherapie	
Supraglottisch	17	16,8%	63	62,4 %	16	15,8 %	5	5,0 %
Glottisch	136	75,6%	20	11,1 %	23	12,8 %	1	0,5 %

8.5.2 Operationsverfahren

Tabelle 50

Operationsverfahren	Supraglottisch (N = 81)		Glottisch (N = 156)	
Teilresektionen	29	35,8 %	130	83,3 %
davon mit CO2 - Laser	16	(55,2 %)	102	(65,4 %)
Laryngektomie	52	64,2 %	26	16,7 %

8.5.3 Neck dissection

Supraglottische Tumoren mit Neck dissection (N=67)

Tabelle 51

Neck dissection	Anzahl der Fälle	Tumorgroße		Tumor rechts	Tumor links	Tumor beidseits
Modifiziert radikal beidseits	4	pT3	1	1	2	1
		pT4	3			
Funktionell beidseits	33	pT1	6	5	15	13
		pT2	7			
		pT3	13			
		pT4	7			
Modifiziert radikal (eine Seite) + Funktionell (andere Seite)	20	pT2	5	4	8	8
		pT3	10			
		pT4	5			
Funktionell einseitig	6	pT2	1	0	3	3
		pT3	4			
		pT4	1			
Modifiziert radikal einseitig	4	pT1	1	2	1	1
		pT2	1			
		pT3	1			
		pT4	1			

Glottische Tumoren mit Neck dissection

Tabelle 52

Neck dissection	Anzahl der Fälle	Tumorgroße		Tumor rechts	Tumor links	Tumor beidseits
Modifiziert radikal beidseits	8	T2	5	5	1	2
		T3	3			
Funktionell beidseits	25	T2	13	11	9	5
		T3	9			
		T4	3			
Modifiziert radikal einseitig	2	T3	2	1	1	0
Funktionell einseitig	12	T1a	1	11	1	0
		T2	9			
		T3	2			

8.6 Vergleich im Hinblick auf Rezidive

Tabelle 53

Lokalisation	Anzahl Rezidivfälle	Prozentwert
Supraglottisch	18	17,6 %
Glottisch	25	14,5 %

9. Patientendaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung

In 109 Fällen waren die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung (im Jahr 2000) noch in der üblichen Zeit der Nachsorge (5 Jahre nach Erstdiagnose).

159 Patienten erreichten nach Information der Akten die 3 – Jahresheilung, davon

100 Patienten die 5 – Jahresheilung.

65 Patienten waren innerhalb der beobachteten Zeit verstorben, wobei der Primärtumor in 33 Fällen die Todesursache war. In einem Fall verstarb der Patient an einem Infarkt, ein Patient erlag seinem Zweitkarzinom. In 30 Fällen war die genaue Todesursache nicht bekannt.

In 21 % der Fälle (n = 70) war der Zustand des Patienten durch Aktenstudium und Recherche bei weiterbehandelnden Kollegen bzw. im Krebsregister nicht erfassbar.

9.1 Überlebensrate

Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 5 Jahren 77 % (Tumorüberlebensrate :93 %).

Bei den Patienten, die ein Rezidiv erlitten, betrug die Gesamtüberlebensrate 50 %, die Tumorüberlebensrate betrug nach 5 Jahren 60 %.

In Abhängigkeit vom Tumorstadium I – IV zeigten sich folgende Unterschiede (5 – Jahres – Überlebensrate):

Tabelle 54

Tumorstadium	Überlebensrate	Tumorüberlebensrate
I	85 %	94 %
II	87 %	86 %
III	75 %	82 %
IV	58 %	67 %

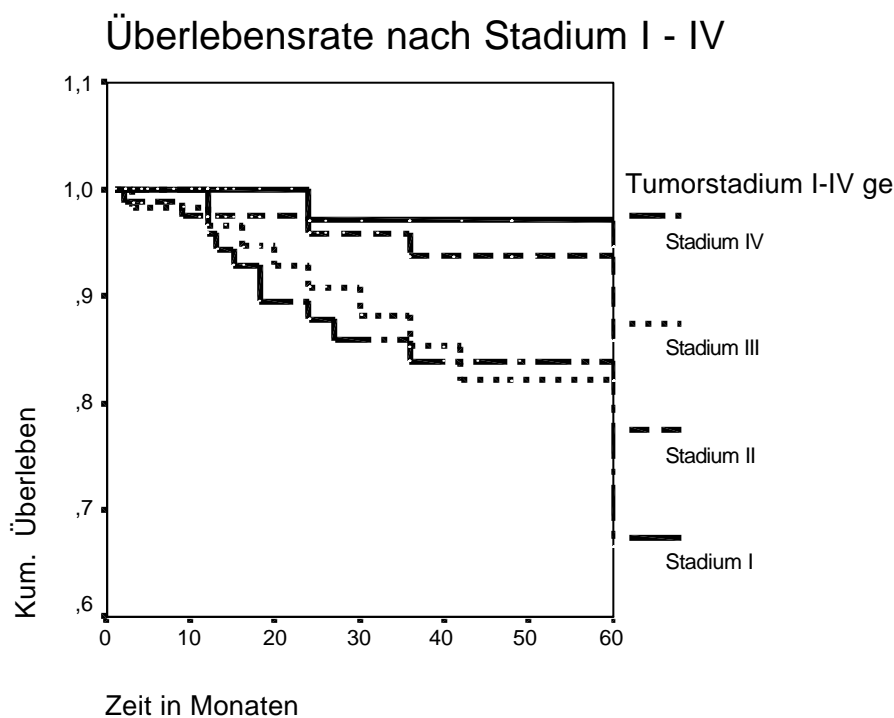


Abb. 16

Überleben abhängig von den Tumorstadien nach TNM (5 Jahre):

Tabelle 55

Tumorstadium	Gesamtüberlebensrate	Tumorüberlebensrate
Tis	91 %	100 %
T1*	44 %	82 %
T1a	89 %	96 %
T1b	80 %	89 %
T2	66 %	81 %
T3	61 %	79 %
T4	52 %	72 %

*Supraglottische Karzinome

Die Signifikanzprüfung der Tumorüberlebensrate mit Hilfe des Log Rank – Tests über alle Tumorstadien war negativ ($p = 0,1159$).

Beim Vergleich zwischen den zusammengefassten Gruppen pTis und pT1a gegenüber der Gruppe aller anderen Tumoren (pT1, pT1b, pT2, pT3, pT4) hatten Patienten mit Tis – bzw. T1a – Tumoren eine signifikant höhere Tumorüberlebensrate von 97 % gegenüber der anderen Patientengruppe mit einer Tumorüberlebensrate von 79 % ($p = 0,0035$).

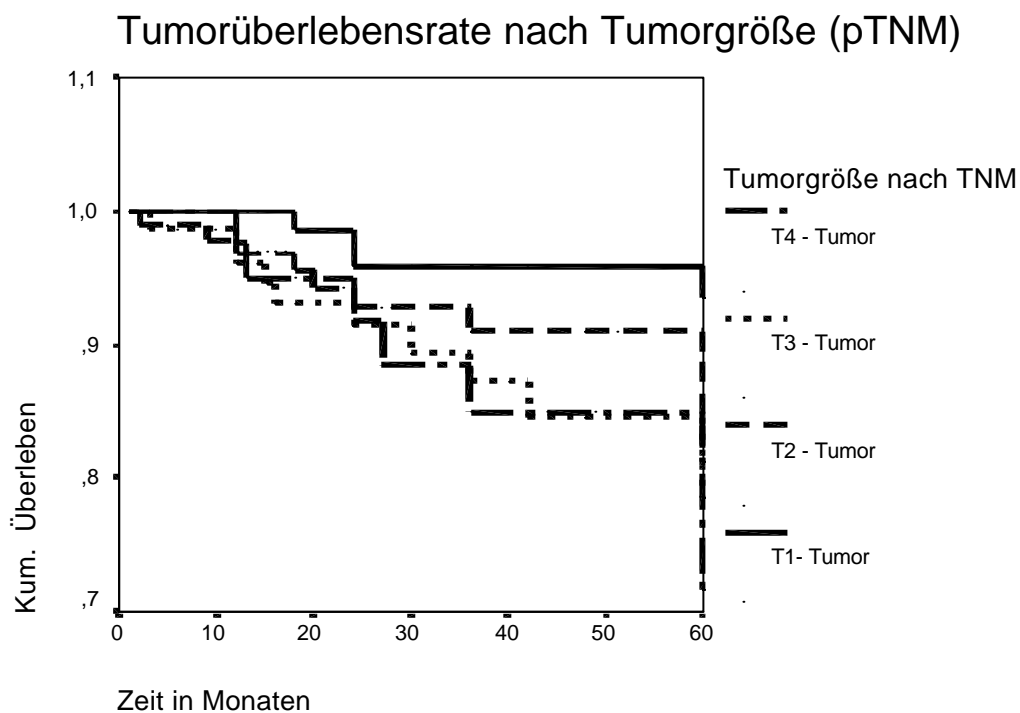


Abb. 17

IV Diskussion

Anhand der Daten von 333 Patienten, die von April 1989 bis April 1999 erstmals wegen eines Larynxkarzinoms in der Hals – Nasen – Ohren – Universitätsklinik Essen behandelt wurden, sollte überprüft werden, ob durch die Fortschritte der Diagnostik und striktere Tumor - nachsorgeprogramme einerseits, sowie die häufigere Anwendung funktionserhaltender Operationsmethoden andererseits die Überlebensrate beeinflusst wurde. Die Indikation zu den verschiedenen operativen Verfahren wurde individuell in Abhängigkeit von Tumorstadium, Tumorlokalisation, sowie allgemeinen Kriterien gestellt. Im Hinblick auf die Lebensqualität besteht ein zunehmender Einfluss des Patientenwunsches. Die 5 – Jahres – Tumorüberlebens - rate betrug für alle Patienten 93 %. Insgesamt ergab sich aus der individualisierten, oft schonenden Therapie kurzfristig eine anscheinend höhere Rezidivrate bei im Vergleich zu den Literaturangaben der vergangenen Jahrzehnte erhöhter Überlebensrate. Während sich in den frühen Tumorstadien durch die überwiegend transoral durchgeführten CO2 – Laser – Teilresektionen der Funktionserhalt erheblich verbessern ließ – bei gleich bleibend guten kurativen Ergebnissen – konnte für die fortgeschrittenen Tumoren die Prognose seit den 80er Jahren nochmals verbessert werden.

1. Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Im Zuge der Datenerhebung stellten sich folgende, für retrospektive Arbeiten bekannte Probleme:

- Daten, die zur Beschreibung des Patientengutes nützlich waren, konnten aufgrund von Dokumentationslücken nicht ausreichend erhoben werden.
Beispiel: Bildungsstand / Beruf des Patienten
- Sowohl bei der Aufnahme, als auch in der Nachsorge der Patienten folgte die Dokumentation nicht immer der gleichen Systematik. Dies führte zu Problemen bei der Beschreibung, Zusammenfassung und Interpretation von Daten.
- In Bezug auf die Nachsorge ergab sich retrospektiv das Problem, dass viele Patienten vor Ablauf der vorgesehenen 5 – Jahresfrist die Nachsorgediagnostik beim niedergelassenen Facharzt vorzogen, und sich nicht mehr zur Nachbehandlung in der HNO – Universitätsklinik Essen zurückmeldeten. Auch hier entstanden Lücken in der Dokumentation des Verlaufs nach Therapie.
- Die Datenerfassung für diese Arbeit begann bereits kurz nach dem Ende des retrospektiv bestimmten Zeitraumes, sodass die Nachsorgezeit bei einigen Patienten nicht länger als 12 Monate betrug.

In einer Arbeit von Shah et. al (46) zu den Behandlungsstrategien bei Larynxkarzinomen, zeigten sich vergleichbare Schwierigkeiten im Hinblick auf die Dokumentation. Die Probleme bei der Nachsorge von Patienten mit Tumoren im Kopf – Hals – Bereich wurden in einer entsprechenden Studie von Ganzer und Haas herausgestellt (47).

2. Patientendaten bei Therapiebeginn

2.1 Alter / Geschlecht

Bei den meisten der überwiegend männlichen Patienten wurde die Diagnose „Larynxkarzinom“ in der zweiten Lebenshälfte (Durchschnitt: 61. Lebensjahr) gestellt. Der Vergleich mit Patientengruppen anderer Studien zeigt, dass es sich um die typische Altersgruppe bei Larynxkarzinomen handelt. Auch das Geschlechterverhältnis ist mit 93 % männlichen und 7 % weiblichen Patienten ähnlich dem vergleichbarer Studien (18, 21, 23, 48, 49).

2.2 Erstdiagnose

Die Erstdiagnose „Larynxkarzinom“ wurde in 73,3 % der Fälle in der HNO – Universitätsklinik Essen gestellt.

2.3 Erste Beschwerden

Der Zeitraum zwischen Auftreten der ersten Symptome und dem Aufsuchen eines Arztes unterlag einer großen Schwankungsbreite: Mittelwert (22 Wochen) und Median (12 Wochen) weichen um 10 Wochen voneinander ab. Habermann et al berichteten 2001 über eine Verzögerung des Arztbesuches von weniger als 30 Tagen in 16 % , 30 – 90 Tagen in 41 % und mehr als 90 Tagen in 43 % der Fälle (50). Eine Arbeit von Dost und Jahnke beschrieb eine Verzögerung durch die Patienten mit einem Larynxkarzinom von bis zu 16 Wochen – vor allem dann, wenn diese zunächst ihren Hausarzt aufsuchten. Im Vergleich mit anderen Patienten mit Tumoren im Kopf – Hals – Bereich wurde der Arzt in diesem Kollektiv jedoch relativ früh aufgesucht (50). Der hohe Anteil von Patienten mit Heiserkeit oder Schluckbeschwerden als erstes Krankheitszeichen zeigt eine einheitliche Beschwerdesymptomatik an. Auffällig erscheint, dass bei den glottischen Tumoren eindeutig die Heiserkeit als Erstsymptom im Vordergrund steht, während bei den supraglottischen Tumoren die Dysphagie und andere Beschwerden einen hohen Stellenwert einnehmen. Shah et al berichten über eine ähnliche Verteilung der Hauptsymptome (Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden), jedoch über einen höheren Anteil von Patienten, die bei der Erstuntersuchung über Halsschmerzen klagten (24 %), bzw. eine Schwellung im Halsbereich hatten (13 %) (46). Kligerman et al beschrieben 1995 bei Patienten mit T3 – und T4 – Tumoren einen höheren Anteil von Atembeschwerden als Erstsymptom. Dies kann durch die Tumorgöße erklärt werden (51).

2.4 Begleiterkrankungen

Der Anteil von Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis liegt mit 11,1 % nahe an der Häufigkeit dieser Erkrankung in Bezug auf die Bevölkerung in den Industrieländern (10 %). Auch der Anteil kardiovaskulärer Erkrankungen (20 – 30 %) ist in Bezug auf die Häufigkeit in der Altersgruppe männlicher Patienten nicht höher als in der Gesamtbevölkerung.

2.5 Vorerkrankungen

Die als Präkanzerosen beschriebenen Glottisleukoplakien waren im Patientenkollektiv bei 4,8 % der Fälle vorhanden. Alle weiteren Kehlkopfkrankungen nahmen einen geringeren Anteil ein. Fraglich scheint, ob bei weiteren Patienten ebenfalls Präkanzerosen bestanden, die jedoch nicht diagnostiziert wurden.

Bei den sogenannten Alkohol – und Nikotin – assoziierten Vorerkrankungen sind besonders das Magen – Darm – Ulkus, sowie die arterielle Verschlusskrankheit bzw. die koronare Herzkrankheit hervorzuheben. Unsicher ist jedoch die Zuteilung des Ulkus in diese Kategorie, da bei der Anamnese die genaue Ursache des Ulkusleidens nicht dokumentiert wurde.

2.6 Noxen

Retrospektiv kann festgestellt werden, dass ein hoher Anteil der Patienten (88 %) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Raucher waren. Der Konsum lag durchschnittlich bei etwa 20 Zigaretten pro Tag. Die Angaben in Bezug auf den Alkoholkonsum müssen zurückhaltend interpretiert werden, da lediglich ermittelt werden konnte, ob Alkohol konsumiert wurde oder nicht. Bei der Angabe der geschätzten Alkoholmenge weichen Mittelwert und Median weit voneinander ab. Auch der für die Beurteilung der körperlichen Noxenbelastung wichtige Konsumzeitraum konnte nicht immer ausreichend sicher angegeben werden.

25 % der Patienten gaben an, seit mehr als 10 Jahren zu rauchen.

Shah et. al berichten in ihrer Studie aus den Jahren 1980 – 1992 über einen Raucher – Anteil von 96 %. Die Angaben zum Alkoholkonsum konnten in der überwiegenden Anzahl der Fälle nicht erhoben werden. Bei den bekannten Daten zeigte sich, dass 49 % der Larynxkarzinom – Patienten in den Jahren 1980 – 85 und 55,2 % in den Jahren 1990 – 92 Alkohol konsumiert hatten (46).

Der Bereich beruflicher Noxen spielte eine untergeordnete Rolle. In einem Fall kam es zur Anerkennung des Larynxkarzinoms als Berufserkrankung aufgrund einer nachweisbaren Asbestbelastung.

3. Tumordiagnostik

3.1 Tumorlokalisation

Der größte Anteil aller Larynxkarzinome befand sich im Bereich der Glottis (54,1 %), gefolgt von Supraglottis (30,3 %) und transglottischem Bereich (10,8 %).

Nur 4,8 % der Karzinome waren subglottisch lokalisiert. Im Vergleich mit den Studien von Habermann, Dhooge und Albright sind die glottischen Tumoren gleich häufig vertreten, supraglottische Tumoren seltener. Dhooge berichtet über einen höheren Anteil (28 %) von transglottischen Karzinomen. Die Anzahl subglottischer Tumoren liegt in allen Studien unter 5 % (49, 52, 53).

Die Verdachtsdiagnose der Lokalisation in Bezug auf Ausdehnung und Seite wurde in fast allen Fällen bestätigt. Bei Verdacht auf Befall der vorderen Kommissur ergab sich nach Therapie eine Abweichung um 10 Prozentpunkte. In diesen Fällen war die vordere Kommissur laut histologischem Ergebnis wider Erwarten nicht befallen. Zhbären et al verglichen 1995 verschiedene apparative diagnostische Methoden, und fanden in 7 von 40 Fällen histologisch einen Befall der vorderen Kommissur, der nach Mikrolaryngoskopie nicht erwartet worden war (48).

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung bei der Tumorlokalisation ergaben sich abgesehen vom Anteil der glottischen Karzinome auffallende Unterschiede: Bei den weiblichen Patienten war außer der Glottis nur die Supraglottis als Lokalisation des Karzinoms vertreten. Somit konnte die einleitend erwähnte Verteilung der Tumorlokalisation bei Frauen auch bei diesen Patienten beobachtet werden (12). Bei den Männern wurden alle anderen Lokalisationen in der oben genannten Abstufung festgestellt.

3.2 Apparative diagnostische Maßnahmen

Die am häufigsten durchgeführte Untersuchung war die Mikrolaryngoskopie (92,5 %). Sie wurde unabhängig vom Stadium des Tumors etwa gleich häufig angewendet. Ergänzende apparative Untersuchungen wurden bei der Hälfte der Patienten durchgeführt. Hierbei zeigt sich eine gewisse Stadienabhängigkeit: bei Verdacht auf größere Tumoren, sowie bei den supraglottischen Karzinomen wurde häufiger eine erweiterte Panendoskopie als indiziert angesehen.

Zhbären et al verglichen in einer prospektiven Studie die indirekte Laryngoskopie mit Mikrolaryngoskopie, CT und MRT bei der Tumordiagnostik von Larynxkarzinomen.

Hier wurde gezeigt, dass die Computertomographie der Kernspintomographie in der Spezifität überlegen, in der Sensitivität unterlegen ist. Die Kombination aus indirekter Laryngoskopie und Mikrolaryngoskopie ergab eine Präzision von 57,8 %, die Kombination aus endoskopischer Diagnostik und CT eine Präzision von 80 % (48).

Dhooge et al verglichen die diagnostische Wertigkeit von indirekter Laryngoskopie, Röntgenaufnahme des Thorax, CT der Kopf – Hals – Region und Panendoskopie (mit Bronchoskopie, Ösophagoskopie, Laryngoskopie und Nasopharyngoskopie) bei Patienten mit Tumoren im Kopf – Hals – Bereich. Es wurde abschließend darauf hingewiesen, dass die Röntgen – Thorax – Aufnahme der Bronchoskopie vorzuziehen ist und die Ösophagoskopie nur bei Verdacht auf eine oropharyngeale Beteiligung obligat ist (52).

Unsererseits wird eine Panendoskopie zum Ausschluß von Zweitkarzinomen aufgrund des Risikoprofils der Patienten als sinnvoll und notwendig angesehen. Glottische Karzinome nehmen aufgrund der sehr geringen regionären Metastasierung eine Sonderstellung ein.

3.3 Nachweis synchroner maligner Zweittumoren

Ein Anteil von 2,7 % der Patienten war von einem malignen synchronen Zweittumor betroffen. Der überwiegende Teil dieser Zweitkarzinome befand sich im Kopf – Hals – Bereich. Die Anzahl der synchronen Zweittumore lag damit unter dem Anteil vergleichbarer Studien, wonach diese zwischen 11 und 22 % liegt (46, 52, 53).

Poppendieck und Schrader stellten bei einem Patientenkollektiv zwischen 1980 – 1986 eine Rate von 1,14 % an synchronen Zweittumoren bei Larynxkarzinomen fest. Im Vergleich zu anderen Tumoren des Kopf – Hals – Bereiches handelte es sich hier um einen eher kleinen Anteil. Die Ursache für das Auftreten der Zweitkarzinome wurde (wie für die Primärtumoren) im Alkohol – und Tabakkonsum gesehen (53).

3.4 Tumorstadien nach TNM – System

Bei der Betrachtung der Tumorstadien zeigt sich, dass in den meisten Fällen die Verdachtsdiagnose durch das histologische Ergebnis bzw. den intraoperativen Befund bestätigt wurde. Zwei Drittel der Tumoren gehörten dem Stadium T 1 oder T2 an. Innerhalb des T1 – Stadiums überwogen die glottischen T1a – Karzinome.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war es in den meisten Fällen noch nicht zu einer lokalen Metastasierung bzw. Fernmetastasierung gekommen. Im Falle einer Metastasierung befand sich der Primärtumor meistens im Stadium T3 oder T4 und es handelte sich um das Lymphknotenstadium N2. Fernmetastasen waren selten.

Die supraglottischen Tumoren waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig in einem fortgeschrittenen Stadium mit Lymphknotenmetastasen (T1: 16 %, T2: 25 %, T3: 36 %, T4: 24 %, NO: 55 %, N+: 45 %). Dies wurde auch durch andere Autoren beobachtet (23, 24, 25). Das supraglottische Karzinom nimmt eine Sonderstellung bei den Larynxtumoren ein, da es aufgrund der anatomischen Verhältnisse in Abhängigkeit von Tumorstadium und Differenzierungsgrad zu einer frühen okkulten Metastasierung neigt (5, 23, 54).

3.5 Tumorstadien I – IV

Bei Betrachtung der Fallzahlen zeigt sich, dass ein Drittel der Tumoren sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium I befanden. In den übrigen Fällen handelte es sich in jeweils 20 – 25 % um die entsprechend höheren Stadien, wobei das Stadium III weniger häufig vertreten ist als die Stadien II und IV. Hier zeigt sich, dass eine Berücksichtigung der N – und M – Stadien wichtig ist, und bei einer Beurteilung der Tumoren nach Stadium I – IV hinsichtlich der Prognose eher sichere Angaben gemacht werden können als bei T1 – T4 ohne N – und M – Stadium. Dies ist ein großes Problem bei vielen Studien, sodass die Vergleichbarkeit international nur selten gegeben ist. Insgesamt sind unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen der bereits zitierten Studien vergleichbar. Bei Dhooze et al zeigte sich ein Trend hin zu den fortgeschrittenen Tumoren bei einer Fallzahl von 64 Patienten (52).

3.6 Histologie

In den Fällen, in denen eine Aussage zum Differenzierungsgrad des Tumors gemacht werden konnte, handelte es sich überwiegend um mäßig differenzierte Plattenepithelkarzinome (96,7 %). Dies entspricht den allgemeinen Angaben zur Differenzierung von Larynxkarzinomen (12). Außer den Plattenepithelkarzinomen waren nur das verruköse Karzinom, sowie adenoidzystische, adenosquamöse und reine Adenokarzinome als Histologietypen vertreten. Lymphoepitheliale Tumoren, Karzinosarkome oder weitere, in der Einleitung beschriebene Formen wurden bei diesem Patientenkollektiv nicht beobachtet.

4. Therapie

4.1 Operative Therapie

Für 82,9 % der Patienten wurde ein operatives Verfahren als Therapiekonzept gewählt. In der Hälfte der Fälle war die alleinige Operation indiziert. Der am häufigsten angewendete Operationstyp war die Laryngektomie (41,3 %), gefolgt von Chordektomie (25,4 %), und frontolateraler Teilresektion (14,8 %).

Bei Betrachtung der Tumorgröße nach TNM wird deutlich, dass die frühen Tumorstadien (Tis, T1, T1a und T1b) eher durch eine Teilresektion behandelt wurden. Ab dem Tumorstadium T3 wurde vor allem die Totalexstirpation als indiziert angesehen. Eine inhomogene Gruppe bilden die T2 – Tumoren: Hier kamen alle Operationsverfahren zur Anwendung, wobei jeweils ein Schwerpunkt bei der frontolateralen Teilresektion, sowie bei der Laryngektomie zu sehen ist. Bei supraglottischen Tumoren wurde der CO₂ – Laser weniger häufig eingesetzt als bei glottischen Tumoren (55,2 %). Hier zeichnete sich jedoch in den letzten Jahren eine zunehmende Tendenz ab.

Bei der Hälfte der Patienten wurde zusätzlich eine Neck dissection durchgeführt.

Überwiegend handelte es sich hierbei um eine funktionelle Neck dissection beidseits.

Vor allem bei Tumoren ab dem Stadium T2 wurde die Halsregion im Bereich der Lymphknoten in die Operation einbezogen.

Der CO₂ – Laser wurde bei etwa einem Drittel der operierten Patienten eingesetzt.

Es handelte sich vor allem um T1a – Tumoren (Chordektomie) bzw. T2 – Tumoren (frontolaterale Teilresektion). In 92,6 % der Fälle konnte der Tumor im Gesunden (R0) entfernt werden. Die Beurteilung der Resektionsränder kann für den Pathologen bei Teilresektionen mit dem CO₂ – Laser außerordentlich schwierig sein.

Bei 32,1 % der Operationen (ohne die Laryngektomien) wurde ein passageres Tracheostoma angelegt. Eine operative Maßnahme zur Erleichterung der postoperativen Stimmrehabilitation erfolgte vor allem bei Laryngektomien, bzw. bei einem Teil der frontolateralen oder vertikalen Teilresektionen. Die höheren Tumorstadien (ab T2) wurden - unabhängig vom Lymphknotenstadium - häufiger nachbestrahlt. Zum Vergleich stehen hier vor allem die Konzepte sowohl von Steiner als auch von Eckel et al.

Vor allem in Bezug auf die supraglottischen Karzinome, aber auch im Bereich der glottischen Tumoren steht seit einigen Jahren das primäre operative Konzept mit der transoralen Laser – Resektion im Vordergrund (7, 9, 24, 25). Es bestehen unterschiedliche Varianten bei den frühen Tumorstadien. Nur bei fortgeschrittenen Tumoren (T3 / T4) bzw. bei technischen Grenzen bei der transoralen Resektion kommt das Verfahren der Laryngektomie zum Einsatz (24). Bei Verdacht auf Befall der regionären Lymphknoten kommen funktionelle Neck dissection (uni - / bilateral) oder die postoperative Bestrahlung in Betracht (7, 9, 24). Das Konzept, das bis zur zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts bei supraglottischen Tumoren überwiegend zur Anwendung kam, nämlich die Laryngektomie, wird bei frühen Tumorstadien (T1 / T2) zunehmend zugunsten supraglottischer Teilresektionen bzw. transoraler Laserresektion verlassen (5, 23, 24, 51). Myers berichtete 1996 von einem Konzept bei supraglottischen Tumoren (23). Hier wurde in 53% der Fälle eine alleinige Operation durchgeführt, 47 % der Patienten wurden operiert und postoperativ bestrahlt. Die operativen Verfahren bestanden je nach Tumorgröße in einer supraglottischen Teilresektion (32 %) oder einer Laryngektomie (68 %). In 96 % der Fälle wurde eine unilaterale oder bilaterale Neck dissection durchgeführt.

Bei den frühen glottischen Tumoren (T1N0M0) führten Thomas et al 1994 verschiedene offene teilresezierende Verfahren, vor allem die frontolaterale Teilresektion und die offene Chordektomie durch. Demnach sind Resektionen nach Thyreotomie weiterhin als eine gute Therapie – Option für frühe glottische Larynxkarzinome zu sehen (21). Brandenburg et al

verglichen die endoskopische Laser – Chordektomie mit der primären Radiatio bei frühen Glottiskarzinomen. Hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse sowohl im Hinblick auf die Heilungsraten als auch auf die Stimmqualität innerhalb der ersten 5 – 6 Jahre nach Therapie (18).

In Essen wurde im Falle eines operativen Therapiekonzeptes in 62,3 % der Fälle eine postoperative Bestrahlung durchgeführt. Der CO₂ – Laser wurde bei glottischen Tumoren häufiger eingesetzt als bei supraglottischen (supraglottische Teilresektionen mit Laser:

55,2 %, glottische Teilresektionen mit Laser: 65,3 %). Hier zeigt sich jedoch in den letzten Jahren eine Zunahme der supraglottischen Teilresektionen. Die Entscheidung zwischen supraglottischer Teilresektion und transoraler Laserresektion wird kontrovers diskutiert, vor allem im Hinblick auf frühe supraglottische Tumoren. Bei beiden Eingriffen ist ein Stimmerhalt möglich (5). Heute gilt die transorale Resektion als durchaus gleichberechtigtes Therapiekonzept (24, 5, 25). Für die Therapie im Hinblick auf die zervikalen Lymphabflussgebiete wird ein individuelles Vorgehen mit funktioneller bzw. selektiver Neck dissection empfohlen (5, 25, 54, 55). Entscheidend ist, dass durch die transorale horizontale Kehlkopfteilresektion das Prinzip der Blockresektion vernachlässigt wurde, offensichtlich ohne den wesentlichen Nachteil höherer Inzidenz von Lymphknotenmetastasen.

4.2 Primäre Strahlentherapie

Eine primäre Radiatio des Tumors erfolgte bei 14,7 % der Patienten. Die Bestrahlung früherer Stadien wurde nur in besonderen Fällen (synchrones Zweitkarzinom, Allgemeinzustand des Patienten bzw. Wunsch des Patienten) durchgeführt und gehörte nur bei den glottischen T1b – Karzinomen oder entsprechenden T2 - Tumoren zum planmäßigen Therapiekonzept.

Die Indikation zur primären Strahlentherapie wird vergleichsweise oft bei frühen Stadien des Larynxkarzinoms gestellt (18). Eckel et al wendeten die Radiatio ebenfalls nur bei einem kleinen Teil der Patienten an (24). Ein weiteres Konzept besteht in der primären Radiatio mit nachfolgender Salvage – Operation (22). Der Nachteil einer Bestrahlung als primäres Therapiekonzept besteht darin, dass die Optionen zur Rezidivtherapie eingeschränkt werden: Die Bestrahlung erschwert die (histologische) Beurteilung sowie einen sekundären operativen Eingriff im Bereich der betroffenen Region.

4.3 Radiochemotherapie

Die Indikation zu einer Radiochemotherapie wurde bei 2,4 % unserer Patienten gestellt.

Sie erfolgte nur in höheren Stadien und in Fällen, in denen andere Therapiekonzepte ausgeschlossen werden mussten (Allgemeinzustand des Patienten, synchrones Zweitkarzinom). Der Erhalt des Kehlkopfes war in keinem Fall Ursache zur Entscheidung für dieses Verfahren.

4.4 Zusatzinformationen zur Therapie

In 85,6 % der Fälle wurde innerhalb eines Monats mit der Therapie begonnen.

Habermann beschrieb eine Verzögerung im klinischen Bereich von weniger als 7 Tagen in 31,2 %, von 8 – 14 Tagen in 28,9 % und von mehr als 14 Tagen in 39,9 % der Fälle bei Patienten mit einem Larynxkarzinom.

Bei diesem Patientenkollektiv kam ein späterer Therapiebeginn vor allem durch die Entscheidung für eine Strahlentherapie zustande.

Die postoperative Komplikationsrate lag bei 12,3 % und betraf vor allem Infektionen im Wundbereich, die überwiegend konservativ behandelt wurden (siehe Tabelle im Ergebnisteil).

Kowalski beschrieb 1994 bei einem Vergleich zwischen Patienten jenseits des 70. Lebensjahres und jüngeren Patienten mit operierten Kopf – Hals – Tumoren folgendes Spektrum an Komplikationen: Infektion, Fistel, Nachblutung, Ödem, pulmonale Komplikationen, ischämischer Insult, urologische Komplikationen und Sepsis. Die Komplikationsrate im Bereich lokaler Komplikationen lag bei 37,4 %, der Anteil systemischer Komplikationen bei 17,4% (40).

5. Rezidive

Die Rezidivrate betrug 16,5 %. Das erste Rezidiv trat im Mittel nach 11,3 Monaten auf.

Bei Betrachtung der Tumorstadien zeigte sich, dass die Rezidivrate in den Stadien I und III etwa gleich hoch war (17,0 bzw. 17,2 %). Im Tumorstadium II kam es seltener zu Rezidiven (12,8 %), im Stadium IV etwas häufiger (19,3 %).

In Bezug auf die TNM – Klassifikation zeigte sich bei den T1 – Tumoren eine Rezidivhäufigkeit von 14,2 %, bei den T2 – Tumoren von 14,9 %, bei den T3 – Tumoren von 16,5 % und bei den T4 – Tumoren von 20,8 %. 36 Rezidive betrafen den Bereich des Larynx, 13 Rezidive die extralaryngealen Kopf – Hals – Regionen (Zungengrund : 10, Halslymphknoten: 6, Tracheostoma: 10). Bei supraglottischen Karzinomen kam es häufiger zu Rezidiven als bei Karzinomen der Glottis (supraglottische Tumoren: 17,6 %, glottische Tumoren 14,5 %).

Die Erstrezidive wurden überwiegend nach einem kurativen Konzept behandelt. In 17 Fällen wurde eine Laryngektomie, in 15 Fällen eine Kehlkopfteilresektion durchgeführt. Sobald es zum Zweit – bzw. Drittrezidiv kam, wurde vorwiegend ein palliativer Therapieansatz (symptomatische Therapie, Chemotherapie, Radiatio) gewählt. Der Primärtumor war in 47,3 % der Fälle nach einem operativen Konzept behandelt worden. Im Hinblick auf die operativen Primärtherapien waren vor allem die Laryngektomie und die Chordektomien vertreten. Es handelte sich vorwiegend um supraglottische (N = 17) oder glottische (N = 25) Primärtumoren, wobei jedoch fast alle Tumorstadien vertreten waren. Der Befall der vorderen Kommissur spielte in bezug auf die Rezidivrate offensichtlich keine dominierende Rolle (48 % betroffen / 52 % nicht betroffen).

Eckel et al zeigten 1999 an einer Verlaufsstudie von glottischen Karzinomen (Stadium I oder II) die Rezidivrate nach transoraler Laser – Resektion. Es kam in 13,9% der Fälle zu einem lokalen Rezidiv. Der mittlere Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs betrug 23 Monate (zwischen 4 und 84 Monaten). Bei den T1 – Tumoren betrug die Rezidivrate 11,2 %, bei den T2 – Tumoren 15,4 %. Die Therapie des Rezidivs bestand in 45 % der Fälle in einer Laryngektomie, 28,6 % der Patienten wurden nochmals transoral chirurgisch behandelt. Bei 11,4 % der Patienten wurde eine Teilresektion, bei 5,7 % eine Radiatio durchgeführt. 8,6 % erhielten eine palliative symptomatische Therapie. Der Kehlkopf konnte auf diese Weise bei 33,7 % der Patienten erhalten werden. Die 5 – Jahres – Überlebensrate (gesamt) nach Rezidivtherapie betrug 74,6 % (56).

Im Essener Patientenkollektiv mit glottischen Karzinomen (Stadium I und II) betrug die Rezidivrate nach operativer Therapie 8 %. Die Rezidivtherapie bestand in zwei Fällen in einer frontolateralen Kehlkopfteilresektion, einmal wurde eine Laryngektomie mit Neck dissection, einmal eine Bestrahlung durchgeführt. In 2 Fällen wurden die Patienten symptomatisch (Schmerztherapie, Tumorabtragung) behandelt. Die 5 – Jahres – Gesamtüberlebensrate betrug in dieser Gruppe 96 %.

Kraus und Pfister führten in der Zeit von 1983 bis 1993 Laryngektomien mit Neck dissection als Rezidivtherapie nach primärer chirurgischer bzw. chemotherapeutischer Behandlung von Kopf – Hals – Karzinomen durch. Die lokale Rezidivfreiheit bei den primären Larynxtumoren betrug 86 % bei einer 2 – Jahres – Überlebensrate (gesamt) von 56 % (57).

Watters und Patel veröffentlichten 1999 Ergebnisse der operativen Rezidivtherapie nach primärer Strahlenbehandlung an Larynxkarzinomen (N = 33). Die Zeit bis zum Rezidiv dauerte im Mittel 10 Monate (zwischen 2 und 188 Monaten). Es wurde eine supraglottische horizontale Teilresektion, eine vertikale Teilresektion oder eine endoskopischen Teilresektion durchgeführt. 21 % der Patienten mit Teilresektion erlitten ein Zweitrezidiv und wurden mit einer Laryngektomie behandelt. Die Überlebensrate nach Rezidivtherapie betrug insgesamt 97 % (22).

Eine Sonderstellung unter den Rezidivlokalisationen nimmt in der Literatur das Tracheostomarezidiv ein, da es insgesamt selten auftritt, jedoch als prognostisch ungünstig gilt. Halfpenny et al vermuteten in einer Studie aus dem Jahr 2000, dass die Tracheotomie vor der primären Tumorthherapie zu Tumorzellverschleppung, und damit zu einem erhöhten Rezidivrisiko führte (58). Yotakis et al führen jedoch aus, dass weniger der Zeitpunkt der Tracheotomie als das Tumorstadium (große Tumoren) und eine subglottische Ausdehnung zum Trachostomarezidiv beitragen (59).

6. Verlauf

Die Stimmqualität der Patienten wurde in der Nachsorgezeit durch die Untersucher subjektiv als gut bewertet. Eine Arbeit von U. Horst zur Stimmqualität von Larynxkarzinompatienten beschreibt genaue Daten in Bezug auf einen Teil des Patientenkollektivs. Die Stimmqualität wurde mit Hilfe der auditiven Stimmklangbewertung, der objektiven Stimmfunktionsprüfung, sowie durch die Einschätzung der Stimme durch den Patienten selbst untersucht. Die auditive Stimmklangbewertung bezieht sich auf Rauigkeit (Geräuschanteile durch Aperiodizitäten der Grundschiwingung), Behauchtheit (Geräuschanteile durch Turbulenzen unmodulierter Ausatemungsluft) und Heiserkeit (Geräuschanteile im Stimmeschall) der Stimme. Bei der objektiven Stimmfunktionsprüfung wird die Tonhaltedauer gemessen und ein Phonetogramm erstellt. Dies zeigt die Intensität und Frequenz der Sprechstimme, sowie Tonhöhenumfang und Dynamik der Singstimme. Auditive Stimmklangbewertung und objektive Stimmfunktionsprüfung werden im Dysphonie – Index nach Friedrich (1998) mit Werten zwischen 0 (= keine Dysphonie) und 3 (= Aphonie) zusammengefasst. Bei der Bewertung der Stimmleistung durch den Patienten selbst wurde eine Skala von 1 (= keine Stimme) bis 4 (= gute Stimme) verwendet. Der Dysphonie – Index ergab bei 68 % der Fälle eine hochgradige Dysphonie. Die Stimmqualität verhält sich in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode. Patienten mit dem größten Resektionsausmaß (Laryngektomie ohne Anlage eines Shuntventils) haben eine geringere Stimmqualität als Patienten mit Kehlkopfteilresektion bzw. Chordektomie. Die besten Ergebnisse wurden in der Gruppe von Patienten festgestellt, deren Tumoren ausschließlich mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass diese Gruppe des Kollektivs vergleichsweise klein ist und eine hohe Streubreite der Daten aufweist. Bei der Einschätzung der Stimmqualität durch die Patienten selbst wurde die Stimme in 52,4 % der Fälle als mäßig empfunden. Die höchste Stimmqualität wurde von Patienten nach einer Kehlkopfteilresektion angegeben. In den Gruppen mit Patienten nach Laryngektomie bzw. Radiatio wurde eine hohe Streubreite der Werte festgestellt. Insgesamt schätzten die Patienten ihre Stimme subjektiv besser ein als es nach dem Dysphonie – Index zu erwarten ist. Hinsichtlich der Lebensqualität wurden die Patienten gebeten, die standardisierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und den spezifischen Head and Neck 35 Bogen auszufüllen. Hier zeigte sich insgesamt eine hoch signifikante Beeinträchtigung der Rollenfunktionen, sozialen und physischen Funktionen, sowie der Faktoren Dyspnoe, Sexualität, Sinneswahrnehmung, Schmerz und Sprachprobleme. Die Ausgangshypothese, nach der die Lebensqualität sich analog der Stimmqualität verhält, wurde nicht bestätigt. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität der Patienten nach ausschließlicher Strahlentherapie deutlich schlechter war als erwartet (60).

Im ersten Jahr nach der Therapie gaben 52 von 333 Patienten Schmerzen an. Diese Zahl wurde bis zum letzten Nachsorgejahr auf 6 reduziert. Die Schmerzen betrafen vor allem den Halsbereich nach einer Neck dissection bzw. es wurden Schluckschmerzen angegeben. Der Allgemein – und Ernährungszustand war gut, was sich auch am stabilen Gewichtsverhalten der Patienten zeigt. Ein großer Teil der passager angelegten Tracheostomata bei Teilresektionen konnte im weiteren Verlauf verschlossen werden. Es wurden selten Schluckbeschwerden angegeben. Die meisten Patienten fühlten sich nach der Therapie subjektiv wohl. Zu einer Synechie im Bereich der vorderen Kommissur kam es vor allem bei Patienten, die wegen des Befalls der vorderen Kommissur mit einer frontolateralen Teilresektion (klassisch oder endolaryngeal mit Hilfe des CO₂ – Lasers) behandelt worden waren. In wenigen Fällen kam es zu anderen Spätfolgen der Therapie wie Granulombildung, Lymphödem oder einer Tracheitis, unabhängig von einer operativen oder konservativen Therapie.

7. Zweitkarzinome

Die Anzahl der metachronen Zweitkarzinome betrug 6,9 %. Der Zeitpunkt der Diagnose war sehr variabel (zwischen 3 und 144 Monaten) bei starker Abweichung des Mittelwertes (24 Monate) vom Median (40,7 Monate). Die meisten Karzinome traten im Bereich des Oropharynx und der Lunge auf. Die Therapie erfolgte zu etwa gleichen Teilen kurativ oder palliativ.

Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 2,1 % und 5,1 % an Zweitkarzinomen bei Larynxkarzinomen (61, 62). Alter, Geschlecht oder das Stadium des Primärtumors haben keinen Einfluss auf das Risiko, an einem metachronen Zweitkarzinom zu erkranken (61).

McGuirt et al berichten über einen mittleren Zeitraum von 70,7 Monaten (Median 61 Monate) bis zum Auftreten des Zweittumors. Die Therapie bestand in operativen Maßnahmen (Laryngektomie, endoskopische Resektionen), Radiatio, oder symptomatischen Maßnahmen (62).

8. Metastasen

Bei 8,4 % der Patienten kam es zum Auftreten von Metastasen nach der Primärtherapie des Tumors. Hier schwanken die Angaben bezüglich des Zeitpunkts der Diagnosestellung zwischen 2 und 48 Monaten.

Die meisten Metastasen traten innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn auf. Es kam sowohl zu lokoregionalen Metastasen im Bereich der zervikalen Lymphknoten, als auch zu Fernmetastasen. Das Verhältnis zervikale Metastasen zu Fernmetastasen betrug 9 : 19 Fälle. Der Therapieansatz nach Diagnosestellung war vorwiegend palliativ.

9. Patientendaten zum Zeitpunkt der Datenerfassung - Überlebensrate

Mehr als 75 % der Patienten lebten zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch. Die Todesursache der verstorbenen Patienten konnte nur in der Hälfte der Fälle ermittelt werden. 50,8 % dieser Patienten (33 von 65) verstarben an den Folgen der Tumorerkrankung.

Die 5 – Jahres – Gesamtüberlebensrate liegt bei etwa 77 %. Die Tumorüberlebensrate liegt mit 93 % über den gleichen Zeitraum deutlich höher. Betrachtet man die Verteilung in den Tumorstadien I – IV, so zeigt sich, dass die Überlebensrate im Stadium I und II fast gleich hoch (85 bzw. 87 %) liegt, während sie im Stadium III und IV kontinuierlich über 75 % auf 58 % abfällt. Der Vergleich der Tumorstadien nach dem TNM – System zeigt ebenfalls einen deutlichen Unterschied zwischen Gesamt – und Tumorüberlebensrate (siehe dort). Ein Rezidiv schränkt die Lebenserwartung der Patienten ein: die Überlebensrate sinkt in diesem Fall unter die Gesamtüberlebensrate.

Ganzer zeigte in seiner umfragegestützten Analyse, dass sich die Überlebensrate der Tumoren in der Zeit zwischen den Jahren 1960 – 69 und 1975 – 1984 insgesamt verbessert hat (Gesamtüberlebensrate aller Kehlkopfkrebskarzinome von 57 % auf 67 %). Hiervon haben vor allem die Tumoren der fortgeschrittenen Stadien profitiert (S III von 32 % auf 45 %, S IV von 17 % auf 26 %) (11). Lassaletta zeigte 2001 an einer Studie über T3 – Karzinome eine spezifische Überlebensrate von 56,1 % bei einer Rezidivfreiheit von 66,8 % (63).

Für glottische Tumoren im Stadium T1 bzw. T2 nach transoraler Laserresektion berichtete Eckel 1999 von Gesamtüberlebensraten von 70,3 % bzw. 68,0 %. Die tumorspezifische Überlebensrate betrug 98,6 % bzw. 97,0 % (56).

Haas und Ganzer zeigten in einer Studie zum Follow – up von Kopf – Hals – Karzinomen eine Gesamtüberlebensrate (5 – Jahres – Überleben) von 52,6 %. Demnach ist die Prognose von Larynxkarzinomen günstiger zu sehen als bei anderen Tumoren des Kopf – Hals – Bereiches (47). Makeshwar berichtete bei glottischen T1 – Tumoren nach primärer Strahlentherapie über ein Gesamtüberleben von 71,7 %. Unter den lebenden Patienten (N = 38) waren 32 rezidivfrei (30).

Insgesamt zeichnet sich am Beispiel dieses Patientenkollektivs seit den 80er Jahren ein Trend zu einer weiteren Verbesserung der Überlebensrate in bezug auf das Gesamtüberleben und auf die Überlebensrate innerhalb der einzelnen Tumorstadien (vergleiche Tabelle 40) ab. Dies gilt insbesondere für die fortgeschrittenen Tumoren.

V Zusammenfassung

Anhand der Daten von 333 Patienten, die von April 1989 bis April 1999 erstmals wegen eines Larynxkarzinoms in der Hals – Nasen – Ohren – Universitätsklinik Essen behandelt wurden, sollte überprüft werden, ob durch Fortschritte in der Diagnostik und striktere Tumornachsorgeprogramme einerseits, sowie die häufigere Anwendung funktionserhaltender Operationsmethoden andererseits die Überlebensrate beeinflusst wurde.

Es wurden 25 Frauen und 308 Männer mit einem Durchschnittsalter von 60,7 Jahren behandelt. Die Erstdiagnose wurde im Mittel 22,4 Wochen nach Auftreten der ersten Beschwerden gestellt (Median: 12 Wochen).

Histologisch handelte es sich überwiegend (96,7 %) um Plattenepithelkarzinome.

Bei der Klassifikation nach TNM wurden 31,5 % der Befunde dem Stadium T1, 30,4 % dem Stadium T2, 23,7 % dem Stadium T3, und 14,4 % dem Stadium T4 zugeteilt (Stadium I: 30,1 %, Stadium II: 25,8 %, Stadium III: 19,2 %, Stadium IV: 24,9 %). 275 Patienten wurden operiert. Von ihnen erhielten 105 eine zusätzliche Bestrahlung. Die Indikation zu den verschiedenen operativen Verfahren wurde in Abhängigkeit von Tumorstadium, Tumorlokalisation (glottisch, supraglottisch, subglottisch, transglottisch), sowie allgemeinen Kriterien (Allgemeinzustand, Patientenwunsch) gestellt. Im Falle einer laserchirurgischen Resektion wurde 10 Wochen nach dem Eingriff eine Kontroll – Operation durchgeführt, um Residualtumoren frühzeitig auszuschließen, bzw. behandeln zu können. Die primäre Strahlentherapie wurde in 50 Fällen, eine Radiochemotherapie in 8 Fällen durchgeführt.

Die 5 – Jahres – Tumorüberlebensrate betrug für alle Patienten 93 %. Insgesamt ergab sich aus einer individualisierten, oft schonenden Therapie kurzfristig eine anscheinend höhere Rezidivrate bei im Vergleich zu den Literaturangaben der vergangenen Jahrzehnte erhöhter Überlebensrate. Während sich in den frühen Tumorstadien durch die überwiegend transoral durchgeführten CO₂ – Laser – Teilresektionen der Funktionserhalt erheblich verbessern ließ – bei gleich bleibend guten kurativen Ergebnissen, konnte für die fortgeschrittenen Tumoren (Stadium T3 bzw. T4) die Prognose seit den 80er Jahren nochmals verbessert werden.

VI Literaturverzeichnis

- 1 : Feldmann, H. (2001): Die Diagnostik und Therapie der Kehlkopfkrankheiten in der Geschichte der Medizin Teil I: Die vorlaryngoskopische Ära. Laryngo Rhino Otol. 80, 283 – 289.
- 2 : Feldmann, H. (2001): Diagnostik und Therapie der Kehlkopfkrankheiten in der Geschichte der Medizin Teil II: Die Erfindung der indirekten Laryngoskopie. Laryngo Rhino Otol. 81, 46 – 55.
- 3 : Feldmann, H. (1994): Das Polylaryngoskop von Brünings, genannt das „Neunauge“, und andere frühe Versuche, laryngoskopische Befunde zu demonstrieren. Laryngo Rhino Otol. 73, 449 – 452
- 4 : Genschorek, W. (1982): Wegbereiter der Chirurgie – Dieffenbach / Billroth. 2. Ed. Leipzig: S. Hirzel Verlag
- 5 : Zeitels, S.M. (1997): Surgical management of early supraglottic cancer. Otolaryngol Clin North Am 1, 59 – 78.
- 6 : De Schryver, A. (1992) : Radiotherapy of laryngeal cancer – General principles and results in T1 and T2 cases. Acta oto-rhino-laryngologica belg. 46, 187 – 195
- 7 : Eckel, H.E., Thumfart, W.F. (1992): Laser surgery for the treatment of larynx carcinomas: Indications, techniques, and preliminary results. Ann Otol Rhinol Laryngol. 101, 113 – 118
- 8 : Steiner, W., Aurbach, G., Ambrosch, P. (1991): Minimally invasive therapy in otorhinolaryngology and head and neck surgery. Minimally Invasive Therapy 1, 57 – 70
- 9 : Steiner, W. , Ambrosch, P. Martin, F. Liebmann, F., Kron, M. (1996): Results of transoral laser microsurgery of laryngeal cancer. Monduzzi Editore S.p.a. Bologna 369 – 375
- 10 : Damm, M., Eckel, H.E., Schneider, D., Arnold, G. (1997): CO2 – laser surgery for verrucous carcinoma of the larynx Lasers Surg Med 21, 117 – 123
- 11 : Ganzer, U. (1990): Die Prognose des Kehlkopfkarcinoms seit 1960. Laryngo Rhino Otol. 69, 1 – 5
- 12 : Jahnke, V. (1995): Bösartige Tumoren des Larynx. In: Naumann, H.H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E. (Eds.): Oto – Rhino – Laryngologie in Klinik und Praxis, Band 3 (Hals); S. 388 – 421. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- 13 : Kleinsasser, O. (1987): Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. Auflage Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

- 14 : Werner, J.A. (2001): Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck-dissection. Laryngo Rhino Otol. 80, 400 – 409
- 15 : Shanmugaratnam, K., Sobin, L.H. (1993): The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear Cancer 71, 2689 – 2697
- 16 : Ambrosch, P., Brinck, U., Fischer, G., Steiner, W. (1994): Spezielle Aspekte der histopathologischen Diagnostik bei der Laserchirurgie von Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes. Laryngo Rhino Otol. 73, 78 – 83
- 17 : Glanz, H.K. (1984): Carcinoma of the larynx. Growth, p-classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords. Adv Otorhinolaryngol. 32, 1 - 123
- 18 : Brandenburg, J.H. (2001): Laser cordectomy versus radiotherapy: an objective cost analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 110, 312 – 318
- 19 : Simpson, C.B., Postma, G. N., Stone, R.E., Osoff, R.H. (1997): Speech outcomes after laryngeal cancer management. Otolaryngol Clin North Am. 30, 188 – 205
- 20 : Theissing, J., G. Rettinger (1996): HNO – Operationslehre. 3. Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
- 21 : Thomas, J.V., Olsen, K.D., Ill, H.B., DeSanto, L.W., Suman, V.J. (1994): Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 120, 264 – 268
- 22 : Watters, G.W.R., Patel, S.G., Rhys-Evans, P.H. (2000): Partial laryngectomy for recurrent laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol. 25, 146 – 152
- 23 : Myers, E.N., Alvi, A. (1996): Management of carcinoma of the supraglottic larynx: Evolution, current concepts, and future trends. Laryngoscope 106, 559 – 567
- 24 : Eckel, H.E. (1997): Endoscopic laser resection of supraglottic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 117, 681 – 687
- 25 : Ambrosch, P., Kron, M., Steiner, W. (1998): Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 8, 680 – 688

- 26 : Fein, D.A., Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Million, R.R. (1993): T1 – T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 25, 605 – 611
- 27 : Fein, D.A., Lee, W. R., Hanlon, A.L., Ridge, J.A., Curran, W.J., Coia, L.R. (1996): Do overall treatment time, field size, and treatment energy influence local control of T1 – T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx? *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 4, 823 – 831
- 28 : Wang, C.C., Efird, J.T., R.C., C.S.P. (1994): Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of the larynx? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 29, 657 – 660
- 29 : Mendenhall, W.M., Parsons, J.T., Mancuso, A.A., Stringer, S.P., Cassisi, N.J. (1997): Larynx. In: Perez, C.A., Brady, L.W., (Eds.): Principles and practice of radiation oncology. 3. Ed. S. 1069 – 1093. Philadelphia, New York: Lippincott – Raven Publishers
- 30 : Maheshwar, A.A., Gaffney, C.C. (2001): Radiotherapy for T1 glottic carcinoma: impact of anterior commissure involvement. *J Laryngol Otol* 115, 298 – 301
- 31 : Catimel, G. (1996): Head and neck cancer – guidelines for chemotherapy *Drugs*, 1, 73 – 88
- 32 : Vakaet, M., van Eijkeren, M. (1992): The role of chemotherapy in the management of advanced laryngeal cancer. *Acta oto rhino laryngologica belg.* 46, 213 – 219
- 33 : Dimery, I.W., Hong, W.K. (1993): Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 85, 95 – 111
- 34 : Bier, H. (1993): Chemotherapeutic drug resistance in the management of head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250, 200 – 208
- 35 : Wennerberg, J. (1995): Pre versus post-operative radiotherapy of resectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 115, 465 – 474
- 36 : Nguyen, T.D., Malissard, L., Théobald, S., Eschwège, F., Panis, X., Bachaud, J.M., Rambert, P., Chaplain, G., Quint, R. (1996) : Advanced carcinoma of the larynx : Results of surgery and radiotherapy without induction chemotherapy (1980 – 1985): a multivariate analysis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 5, 1013 – 1018

- 37 : Davidson, J., Keane, T., Brown, D., Freeman, J., Gullane, P., Irish, J., Rotstein, L., Pintilie, M., Cummings, B. (1997):
Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123, 420 – 424
- 38 : Wanebo, H.J., Chougule, P., Akerley, W.L., Koness, R.J., McRae, R., Nigri, P., Leone, L., Ready, N., Safran, H., Webber, B., Cole, B. (1997):
Preoperative chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer.
Am J Surg 174, 518 – 522
- 39 : Merlano, M., Vitale, V., Rosso, R., Benasso, M., Corvo, R., Cavallari, M., Sanguineti, G., Bagigalupo, A., Badellino, F., Margarino, G., Brema, F., Pastorino, G., Marziano, C., Grimaldi, A., Scasso, F., Sperati, G., Pallestrini, E., Garaventa, G., Accomando, E., Cordone, G., Comella, G., Daponte, A., Rubagotti, A., Bruzzi, P., Santi, L. (1992):
Treatment of advanced squamous – cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy.
N Engl J Med 327, 1115 – 1121
- 40 : Kowalski, L.P., Alcantara, P.S.M., Magrin, J. Parise Jr., O. (1994):
A case – control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery.
Am J Surg 168, 485 – 490
- 41 : Sittel, C., Mlynczak, U., Prinzen, C.(1998): Stimmleistungsfähigkeit nach Laserchirurgie maligner Kehlkopferkrankungen.
Forum Logopädie 6, 25 – 30
- 42 : Friedrich, G. (1998): Stimmdiagnostik in der Praxis.
Logopädie 4, 8 – 15
- 43 : Clements, K.S., Rassekh, C.H., Seikaly, H., Hokanson, J.A., Calhoun, K.H. (1997): Communication after laryngectomy.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 123, 493 – 496
- 44 : Rydell, R., Schalén, L., Fex, S., Elner, A.(1995):
Voice evaluation before and after laser excision vs. Radiotherapy of T1A glottic carcinoma. Acta Otolaryngol (Stockh) 115, 560 – 565
- 45 : St.Guily, J.L., Angelard, B., El-Bez, M., Julien, N., Debry, C., Fichaux, P., Gondret, R. (1992): Postlaryngectomy Voice Restoration.
Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 118, 252 – 255
- 46 : Shah, J.P., Karnell, L.H., Hoffman, H.T., Ariyan, S., Brown, G.S., Fee, W.E., Glass, A.G., Goepfert, H., Ossoff, R., Fremgen, A. (1997):
Patterns of care for cancer of the larynx in the United States.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 123, 475 – 483

- 47 : Haas, I., Hauser, U., Ganzer, U. (2001):
The dilemma of follow – up in head and neck cancer patients.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 258, 177 – 183
- 48 : Zhbären, P., Becker, M., Läng, H. (1995):
Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma.
Cancer 77, 1263 – 1273
- 49 : Habermann, W., Berghold, A., DeVaney, T.T.J., Friedrich, G. (2001):
Carcinoma of the larynx: Predictors of diagnostic delay.
Laryngoscope 111, 653 – 656
- 50 : Dost, P., Talanow, D.D., Kaiser, S., Hirche, H., Jahnke, K. (1996):
Zum Zeitintervall zwischen Symptom – und Behandlungbeginn bei Kopf – und
Halstumoren. HNO 44, 492 – 496
- 51 : Kligerman, J., Olivatto, L.O., Lima, R.A., Freitas, E.Q., Soares, J.R.N., Dias,
F.L., Melo, L.E.B., Sá, G.M., Duccini, E. (1995):
Am J Surg 170, 436 – 439
- 52 : Dhooge, I.J., DeVos, M., Albers, F.W.J., Van Cauwenberge, P.B. (1996):
Eur Arch Otorhinolaryngol. 253, 319 – 324
- 53 : Poppendiek, J., Schrader, M. (1988):
Improved diagnosis of second carcinomas by routine panendoscopy.
Adv Oto-Rhino-Laryng 39, 111 – 119
- 54 : Esposito, E.D.A.V.E., Motta, S., Cassiano, B., Motta, G. (2001):
Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx.
Otolaryngol Head Neck Surg. 124, 253 – 257
- 55 : Weber, P.C., Johnson, J.T., Myers, E.N. (1994):
The impact of bilateral neck dissection on pattern of recurrence and survival in
supraglottic carcinoma.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 120, 703 – 706
- 56 : Eckel, H.E. (2001): Local recurrences following transoral laser surgery for
early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome.
Ann Otol Rhinol Laryngol 110, 7 – 15
- 57 : Kraus, D.H., Pfister, D.G., Harrison, L.B., Spiro, R.H., Strong, E.W.,
Zeleftsky, M., Bosl, G.J., Shah, J.P. (1995):
Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy.
Ann Otol Rhinol Laryngol 104, 936 – 941
- 58 : Halfpenny, W., McGurk, M. (2001):
Stomal recurrence following temporary tracheostomy.
J Laryngol Otol. 115, 202 – 204

- 59 : Yotakis, J., Davris, S., Kontozoglou, T., Adamopoulos, G. (1996):
Evaluation of risk factors for stomal recurrence after total laryngectomy.
Clin Otolaryngol 21, 135 – 138
- 60 : Horst, U. (2002): Stimm – und Lebensqualität von Patienten mit
Kehlkopftumoren. Diplomarbeit im Fach Lehr – und Forschungslogopädie zur
Erlangung des akademischen Grades Diplom – Lehrlogopädin
(Medizinische Fakultät der Rheinisch – Westfälischen Technischen
Hochschule Aachen / Hals – Nasen – Ohren – Klinik der Universitätskliniken
Essen)
- 61 : Boysen, M., Loven, J.Ö. (1993): Second malignant neoplasms in patients with
head and neck squamous cell carcinomas.
Acta Oncologica 3, 283 – 288
- 62 : McGuirt, W.F., Ray, M. (1999):
Second laryngeal cancers in previously treated larynges.
Laryngoscope 109, 1406 – 1408
- 63 : Lassaletta, L., García-Pallarés, M., Morera, E., Bernáldez, R., Gavilan, J.
(2001): T3 glottic cancer: oncologic results and prognostic factors.
Otolaryngol Head Neck Surg 124, 556 – 560

Abbildungen

- Abb. 1: Regionäre Einteilung der Kehlkopfkzinome, S. 8
(Jahnke, V., 1995: Bösartige Tumoren des Larynx.
In: Naumann, H.H., Helms, J., Herberhold, C., Kastenbauer, E. (Eds.):
Oto – Rhino – Laryngologie in Klinik und Praxis, Band 3 (Hals); S. 392.
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)
- Abb. 2: Glottiskarzinom, S. 9
(Archiv der Hals – Nasen – Ohren – Universitätsklinik Essen –
Prof. Dr. K. Jahnke)
- Abb. 3: Winkelkarzinom, S.9
(Archiv der Hals – Nasen – Ohren – Universitätsklinik Essen –
Prof. Dr. K. Jahnke)
- Abb. 4: Glottiskarzinom links, S. 10
(Kleinsasser, O., 1987: Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. S. 89,
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)
- Abb. 5: Subglottisches Karzinom, S. 10
(Kleinsasser, O., 1987: Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. S. 95,
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)
- Abb. 6: Supraglottisches Karzinom, S. 10
(Kleinsasser, O., 1987: Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. S. 104,
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)

- Abb. 7: Transglottisches Karzinom, S. 10
(Kleinsasser, O., 1987: Tumoren des Larynx und des Hypopharynx. S. 100, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)
- Abb. 8: Ventrale und seitliche Ansicht der von Robbins dargestellten Regionen, S. 16
(Werner, J.A., 2001: Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck-dissection. Laryngo Rhino Otol. 80, S. 404)
- Abb. 9a,b: Funktionelle Neck dissection, S. 17
(Theissing, J., Rettinger, G., 1996: HNO – Operationslehre, S. 259 3. Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag)
- Abb. 10: Tumorlokalisation nach Behandlung, S. 29
- Abb. 11a-c: Tumorstadien (TNM) nach Behandlung, S. 34
- Abb. 12: Tumorstadien I – IV, S. 35
- Abb. 13: Einsatz des CO₂ – Lasers nach Tumorstadium, S. 40
- Abb. 14: Einsatz des CO₂ – Lasers nach Operationstyp, S. 41
- Abb. 15: Übersicht der Therapiekonzepte, S. 44
- Abb. 16: Tumorüberlebensraten nach Stadium I – IV, S. 61
- Abb. 17: Tumorüberlebensraten nach Tumorgroße (pTNM), S. 62

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: UICC – Klassifikation – T – Kategorien, S. 12
- Tabelle 2: UICC – Klassifikation – N – Kategorien, S. 13
- Tabelle 3: UICC – Klassifikation – M – Kategorien, S. 13
- Tabelle 4: Stadieneinteilung (0 – IV), S. 13
- Tabelle 5: Tumorlokalisation nach Diagnostik und Therapie, S. 29
- Tabelle 6: Vergleich der Tumorlokalisation nach Geschlecht, S. 29
- Tabelle 7: Apparative diagnostische Methoden, S. 30
- Tabelle 8: Einfache TNM – Verteilung, S. 32
- Tabelle 9: Einfache pTNM – Verteilung, S. 32

Tabelle 10:	Zusammenhängende TNM – Verteilung, S. 33
Tabelle 11:	Zusammenhängende pTNM – Verteilung, S. 33
Tabelle 12:	Tumorstadien I – IV, S. 35
Tabelle 13:	Histologie – R – Status, S. 36
Tabelle 14:	Histologie – Karzinomtyp, S. 36
Tabelle 15:	Operationsverfahren nach Tumorstadium, S. 38
Tabelle 16:	Neck dissection, S. 39
Tabelle 17:	Einsatz des CO ₂ – Lasers nach Tumorstadium, S. 40
Tabelle 18:	Einsatz des CO ₂ – Lasers nach Operationstyp, S. 41
Tabelle 19:	Operation mit lokaler Nachbestrahlung nach Tumorstadium, S. 42
Tabelle 20:	Primäre Strahlentherapie nach Tumorstadium, S. 43
Tabelle 21:	Indikationen zur Radiochemotherapie, S. 43
Tabelle 22:	Übersichtstabelle der Therapiekonzepte, S. 45
Tabelle 23:	Verlauf – Stimmqualität, S. 47
Tabelle 24:	Verlauf – Schmerzen, S. 47
Tabelle 25:	Verlauf – Allgemeinzustand, S. 47
Tabelle 26:	Verlauf – Ernährungszustand, S. 47
Tabelle 27:	Verlauf – Gewichtsverhalten, S. 48
Tabelle 28:	Verlauf – Tracheostoma, S. 48
Tabelle 29:	Verlauf – Schluckbeschwerden, S. 48
Tabelle 30:	Verlauf – Subjektives Wohlbefinden, S. 48
Tabelle 31:	Verlauf – Synechiebildung, S. 48
Tabelle 32:	Erstrezidive – Therapieformen, S. 51
Tabelle 33:	Zweitrezidive – Therapieformen, S. 51
Tabelle 34:	Drittrezidive – Therapieformen, S. 51
Tabelle 35:	Rezidivfaktor Tumorlokalisation – supraglottisch, S. 52

Tabelle 36:	Rezidivfaktor Tumorlokalisation – glottisch, S. 52
Tabelle 37:	Rezidivfaktor Tumorlokalisation – subglottisch, S. 52
Tabelle 38:	Rezidivfaktor Tumorlokalisation – transglottisch, S. 52
Tabelle 39:	Rezidivrate nach Tumorstadium I – IV, S. 52
Tabelle 40:	Rezidivfaktor Operationsverfahren, S. 53
Tabelle 41:	Zweitkarzinome – Lokalisation, S. 54
Tabelle 42:	Zweitkarzinome – TNM, S. 54
Tabelle 43:	Erste Metastasen – Therapie, S. 56
Tabelle 44:	Zweite Metastasen – Therapie, S. 57
Tabelle 45:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Geschlecht, S. 58
Tabelle 46:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Symptome, S. 58
Tabelle 47:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Noxen, S. 58
Tabelle 48:	Vergleich supraglottisch / glottisch – pTNM, S. 59
Tabelle 49:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Therapiekonzepte, S. 59
Tabelle 50:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Operationsverfahren, S. 59
Tabelle 51:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Neck dissection supraglottisch, S. 60
Tabelle 52:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Neck dissection glottisch, S. 60
Tabelle 53:	Vergleich supraglottisch / glottisch – Rezidive, S. 60
Tabelle 54:	Überlebensrate – Tumorstadium I – IV, S. 61
Tabelle 55:	Überlebensrate – TNM, S. 62

VII Danksagung

Prof. Dr. K. Jahnke gab mir mit dieser Dissertation die Möglichkeit, wissenschaftliches Arbeiten zu erlernen, und gleichzeitig durch ein Thema mit klinischem Bezug einen Einblick in die Hals – Nasen – Ohrenheilkunde zu gewinnen. Frau Dr. Arweiler – Harbeck betreute meine Arbeit, und unterstützte mich sehr bei Literatursuche, Veröffentlichung und Strukturierung. Sie übernahm freundlicherweise diese Aufgabe von Frau Dr. Schneider, die mir zu Beginn bei der Entwicklung des Konzepts und der Datenerhebung zur Seite gestanden hatte. Durch die Beteiligung vieler ärztlicher Mitarbeiter am Doktorandenseminar konnten Informationen ausgetauscht und organisatorische Probleme bewältigt werden. Das Team des Chefsekretariates – insbesondere Frau Schreiber, Frau Verwohlt und Frau Potyka – hat mir die Arbeit bei der Aktensuche und – sichtung erleichtert. Die Mitarbeiter der Ambulanz gaben mir ausreichend Gelegenheit, die Datenerhebung durchzuführen. Mit Hilfe der Unterstützung externer Fachärzte, die an der Nachsorge der Patienten beteiligt waren, konnten viele Lücken in der Dokumentation geschlossen werden. Bei der statistischen Erhebung und Auswertung der Daten durfte ich immer wieder die Beratung durch Mitarbeiter des Institutes für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Biomathematik (Frau Roggenbuck, Frau Lax, Frau Dr. Renzing–Köhler, Herr Dr. Pfeiffer) bzw. des Hochschulrechenzentrums Essen (Herr Terzenbach) in Anspruch nehmen. Frau Wacker ermöglichte mir die Sammlung und Aufarbeitung der graphischen Darstellungen. Meine Eltern ermutigten mich zur Annahme dieser Doktorarbeit, und halfen mir nicht nur diese, sondern mein gesamtes Studium zeitgerecht abzuschließen. Mein Ehemann, Mirko Billen, eröffnete mir erstaunliche Möglichkeiten für die EDV – technische Bearbeitung von Tabellen, Texten und Graphiken. Allen genannten Personen danke ich herzlich für ihre Hilfe und Motivation! Den Patienten, deren Schicksal mir während der Sichtung ihrer Akten immer wieder bewusst wurde, danke ich für ihr Vertrauen in die Arbeit der Universitätsklinik für Hals – Nasen – Ohrenheilkunde in Essen und wünsche ihnen für ihre Zukunft alles Gute.

Elisabeth Billen

VIII Lebenslauf

Name : Elisabeth Billen, geb. Denks
Geburtsdatum : 02.09.1975
Geburtsort : Mönchengladbach – Rheydt
Wohnort : Krefeld
Eltern : Dr. Thomas Denks; Charlotte Denks, geb. Mosebach

1986 – 1995	Schulische Ausbildung und Abitur am Gymnasium Liebfrauenschule Mülhausen in Viersen - Grefrath
Oktober 1995 – April 2002	Studium der Humanmedizin an der Universität GH Essen
September 1997	Physikum
März 1999	Erstes Staatsexamen
April 2001	Zweites Staatsexamen
April 2002	Drittes Staatsexamen
Juni 2002	Beginn der Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Innere Medizin am Krankenhaus Maria Hilf in Krefeld

Krefeld, 25.02.03